Parijs 1972

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1972 **THÈSE** N° 77

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

PATRICK LE TOUZE
NE LE 21-2- 1939 à PARIS
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
ATTACHE ASSISTANT DE PATHOLOGIE EXPERIMENTALE
A LA FACULTE NECKER ENFANTS MALADES

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE L'ALLERGIE AUX BETA-LACTAMINES CHEZ L'ENFANT

(A PROPOS DE 119 OBSERVATIONS)

Président : Monsieur .MALLET Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1972 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

PATRICK LE TOUZE
NE LE 21-2- 1939 à PARIS
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
ATTACHE ASSISTANT DE PATHOLOGIE EXPERIMENTALE
A LA FACULTE NECKER ENFANTS MALADES

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE L'ALLERGIE AUX BETA-LACTAMINES CHEZ L'ENFANT

(A PROPOS DE 119 OBSERVATIONS)

Président : Monsieur .MALLET Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A ma femme, à mes enfants

A mes beaux-parents

A ma famille et à mes amis

A Monsieur le Professeur **MALLET**

qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse

en témoignage de mes remerciements
très respectueux

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé Jacques Vialatte

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu m'accueillir
dans son équipe, et dont
l'enseignement et l'exemple
ont été pour moi essentiels

En témoignage de fidèle reconnaissance
et de respectueuse admiration

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé Jean Paupe

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui a bien voulu m'initier
à l'Immunologie et m'accueillir
dans son laboratoire,

Qui m'a confié le sujet de cette
thèse et m'a guidé dans son élaboration.

En témoignage de vive gratitude
et de sincère attachement.

A Monsieur le Docteur Jacques Charlas

Qui a bien voulu m'initier à
la technique du test de transformation lymphoblastique

En témoignage de sincère
reconnaissance.

A Madame Claude Burtin-Laborde

Maître de recherche à l'INSERM

Avec ma vive reconnaissance
pour les conseils qu'elle m'a
souvent prodigués

A toute l'équipe du Laboratoire de Pathologie expérimentale du CHU Necker Enfants Malades.

Avec mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Guy de Montis

En témoignage d'amicale reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur P. Aboulker
Monsieur le Professeur J.L. Lortat-Jacob
Monsieur le Docteur J. Salet
Monsieur le Professeur J. Lereboullet
Monsieur le Docteur M. Morin
Monsieur le Professeur B. Duperrat
Monsieur le Professeur J. Catinat
Monsieur le Professeur J. Varangot
Monsieur le Professeur Ch. Debray

A mes Maîtres d'Internat des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur Ch. Nezelof
Monsieur le Professeur R. Worms
Monsieur le Professeur G. Blancher
Monsieur le Professeur H. Mathieu
Monsieur le Professeur C. Polonovski
Monsieur le Professeur Ph. Seringe
Monsieur le Professeur J. Vialatte
Monsieur le Professeur A. Rossier

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

DE L'ALLERGIE AUX BETA-LACTAMINES CHEZ L'ENFANT

(à propos de 119 observations)

P L A N

INTRODUCTION

I GENERALITES

A) Fréquence
B) Rappel des travaux antérieurs
C) Aspects cliniques
D) Physiopathologie
E) Diagnostic

II MATERIEL ET METHODES

A) Clinique
B) Techniques utilisées
   1) Hémagglutination
   2) T.T.L.
   3) Anaphylaxie passive

III RESULTATS

A) Résultats de chaque test pris séparément
B) Résultats obtenus en groupant les tests
C) Résultats par accidents cliniques

IV DISCUSSION

A) Du choix des malades
B) Des techniques utilisées
C) Des résultats de chaque test pris séparément
D) Des résultats obtenus en groupant les tests
E) Des résultats négatifs par accidents cliniques
F) Des concordances entre les tests
G) Des discordances entre les tests
H) Problème de l'Ampicilline
I) Problème des Céphalosporines
J) Essai de corrélation entre les résultats des 3 tests pratiqués et le risque d'accidents encourrus par le malade.

V CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

La Pénicilline G et ses dérivés semi-synthétiques sont réunis sous le terme de "Béta-lactamines", car ils ont tous en commun dans leur formule chimique un noyau béta-lactame qui a un rôle essentiel dans les accidents allergiques qu'ils peuvent provoquer. En effet ce sont des antibiotiques bactéricides, ce qui justifie leur emploi croissant en pédiatrie. Mais ils ne sont pourtant pas dénués de risques, en particulier allergiques.

Ces accidents allergiques sont parfois très graves et le pédiatre, actuellement bien averti de ces faits, aimerait savoir quels sont, parmi ses petits malades, ceux qui sont réellement allergiques à ces médicaments:

Certes, devant un grand choc anaphylactique qui survient quelques minutes après une injection de Pénicilline l'urgence thérapeutique prime et il n'est pas nécessaire de confirmer un diagnostic cliniquement évident par des examens de laboratoire.

Mais dans la plupart des cas, le problème se pose dans des circonstances moins dramatiques et le diagnostic est moins facile à affirmer : urticaire et rashes cutanés sont fréquents dans les maladies infectieuses de l'enfant. Or, bien souvent, l'enfant reçoit en même temps une pénicillinothérapie et le clinicien peut hésiter entre un symptôme cutané de la maladie et une manifestation d'allergie à la Pénicilline. La preuve de cette allergie ne peut alors être apportée que par des tests immunologiques dont il existe à l'heure actuelle une grande variété.

Le but de ce travail consiste à étudier 119 observations d'enfants suspectés d'accidents allergiques aux béta-lactamines, en utilisant simultanément 3 tests immunologiques :

- L'Hémagglutination à la Pénicilline
- Le test de transformation lymphoblastique
- L'anaphylaxie passive "in vitro".

A partir des résultats de ces tests, nous verrons s'il est possible d'établir une corrélation avec la clinique et dans quelle mesure le laboratoire peut aider le pédiatre dans le diagnostic de l'allergie à la Pénicilline.

I G E N E R A L I T E S

A) FREQUENCE

La fréquence de l'allergie à la Pénicilline est difficile à estimer. Selon les pays et les enquêtes elle s'observe chez 0,7% à 10% des malades traités (58).

Chez l'enfant cette fréquence est bien moindre puisque les auteurs américains avancent les chiffres de 0,6% chez les enfants non allergiques et de 6% chez les enfants allergiques.

Les chocs anaphylactiques surviennent avec une fréquence de 0,1 à 0,4% avec une mortalité de 0,01%. Idsoe et Coll. (26), dans leur analyse de 151 décès après administration de Pénicilline en rapportent 13 cas (soit 8,6%) chez des enfants de moins de 14 ans.

Mozziconacci et Nouaille (40), sur les 47 500 injections de Pénicilline au cours de la prophylaxie du rhumatisme articulaire chez l'enfant, ont observé 8 chocs anaphylactiques dont 1 mortel.

Au total, si le pourcentage d'accidents allergiques à la Pénicilline peut paraître faible chez l'enfant, on ne peut cependant négliger la possibilité de réactions sévères voire mortelles.

B) RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS

La physiopathologie de l'allergie à la Pénicilline est connue depuis 1960 grâce aux travaux de Lévine aux U.S.A. (34, 35) et de De Weck en Suisse (16, 18). Parallèlement la détection de l'allergie à la Pénicilline, comme toutes les allergies médicamenteuses, a bénéficié des découvertes de tests immunologiques de plus en plus précis :

- Tests cutanés, infidèles et dangereux avant 1960.
- puis tests cutanés à la Pénicilloyl-Polylysine (PPL) en 1961-1962, fidèles et sans danger (49).
- Test de dégranulation des basophiles de Shelley en 1961 (51), (23).
- Hémagglutination passive en 1964 (17).
- Test d'inhibition de la migration des leucocytes en 1968 (6).

- Libération d'histamine à partir des éléments figurés du sang avec différentes techniques pour le dosage de l'histamine vers 1960-1964 (36).
- Test de la rosette en 1967 (15).
- Anaphylaxie passive in vitro sur iléon de singe en 1960 (33).
- Test de transformation lymphoblastique proposé en 1963, introduit en France par Halpern en 1967 (25) ; l'incorporation de thymidine tritiée dans les cultures l'a rendu plus précis et surtout plus rapide à partir de 1964.
- plus récemment application de l'Immunofluorescence à l'étude de l'allergie à la Pénicilline (46).

Cette énumération n'est pas exhaustive mais montre l'importance des travaux et des découvertes dans ce domaine vers 1960. On dispose donc actuellement d'un grand nombre d'examens de laboratoire dans le dépistage de l'allergie à la Pénicilline. Et pourtant dans de nombreux cas, les tests cutanés et les examens de laboratoire restent impuissants et ne peuvent affirmer que la Pénicilline ou une béta-lactamine est responsable de réactions allergiques chez un enfant donné.

Plus encore, le mécanisme de ces réactions demeure encore une énigme et la physiopathologie de l'allergie à la Pénicilline reste un sujet de recherche des plus actifs.

Plus récemment l'utilisation de plus en plus répandue de l'Ampicilline et des Céphalosporines a vu apparaître des accidents essentiellement cutanés dont certains sont dus à une allergie croisée avec la Pénicilline, mais dont d'autres sont encore l'objet de nombreuses publications et discussions.

C) ASPECTS CLINIQUES

La symptomatologie de l'allergie aux béta-lactamines est très variée et polymorphe mais plus encore chez l'enfant que chez l'adulte dans la mesure où de la fièvre, une éruption se voient fréquemment en pédiatrie et peuvent être attribués à tort à la maladie initiale.

On peut, pour plus de commodité classer ces accidents selon les 4 types de Gell et Coombs (voir figure 1).

DIFFERENTS TYPES D'HYPERSENSIBILITE

VARIETES	SUIVANT HORAIRE	CLASSIFICATION GELL ET COOMBS	A.C.	MEDIATEURS
aphylaxie lergie humorale	immédiate	I	AC homocytotropes (Ig E)	Histamine Sérotonine SRSA etc...
énomènes munologiques ec cytolyse	variable	II	AC circulants	complément
énomènes 'Arthus	semi-tardive	III	AC précipitants	complément
lergie llulaire de pe tubercu- nique	retardée	IV	AC cellulaires	lymphokines MIF etc...

FIGURE - 1 -

(Emprunté au cours d'Immunologie de Monsieur le Professeur Agrégé J. PAUPE).

a) TYPE I Réactions immédiates de type anaphylactique (ou allergie humorale)

- Le choc anaphylactique

est l'accident le plus grave et le plus redouté. Quelques secondes ou quelques minutes après l'injection ou l'administration de la béta-lactamine, on note chez l'enfant : pâleur, frissons, collapsus cardiovasculaire, cyanose des extrémités, convulsions avec parfois coma. Ce tableau peut aboutir à la mort en quelques minutes malgré le traitement d'urgence (Hydrocortisone par voie intra-veineuse, perfusion de plasma ou de macro-molécules). Parfois ce collapsus se complète d'une note hémorragique (vomissements et diarrhée sanglants). Heureusement ce tableau est rarement observé au complet et les signes peuvent se résumer à une céphalée brutale, une perte de connaissance brève, une brusque rougeur de la face, un collapsus facilement réversible, des convulsions, une bradycardie, une hypothermie, un malaise.

- L'urticaire généralisée

apparaît quelques minutes, quelques heures, ou même les deux premiers jours après la prise de la béta-lactamine. Elle est constituée de petits éléments diffus ou de plaques géantes, saillantes à contours irréguliers ou polycycliques, de coloration rouge ou rosée avec un centre décoloré, coloration qui disparaît à la vitro pression. Extrêmement labile, pouvant changer d'aspect, s'étendre ou disparaître en quelques heures. Elle prédomine sur le tronc et les membres, et le contact peut favoriser son développement. Elle est très prurigineuse.

Il en existe plusieurs types cliniques :
- l'urticaire hémorragique,
- l'urticaire pigmentée,
- l'érythème marginé de Marfan : plaque polycyclique à marge rouge et saillante nettement délimitée à la partie interne avec une dépression centrale, prédominant sur l'abdomen, la racine des cuisses et le dos.

L'urticaire est due à un transsudat épanché dans le tissu dermique dont on connaît la faible expansibilité, d'où l'irritation des terminaisons nerveuses (prurit) et les compressions vasculaires (décoloration du centre des plaques).

- Le prurit

N'est pas un signe banal et a toujours une réelle valeur d'alarme même quand il est isolé.

- L'oedème angio-neurotique ou oedème de Quincke

Est un oedème blanchâtre d'apparition brutale, sans prurit, mais donnant lieu

à une sensation diffuse de tension cutanée. Il touche volontiers la face et les organes génitaux. Il est susceptible d'envahir les muqueuses et l'on connaît la gravité particulière de l'atteinte laryngée avec oedème de la glotte pouvant entraîner la mort par asphyxie. Cet accident grave mais heureusement très rare nécessite l'injection intra-veineuse d'un corticoïde, sinon une intubation trachéale immédiate voire une trachéotomie. L'oedème de Quincke a une pathogénie très voisine de l'urticaire à ceci près qu'il se situe dans la région sous dermique facilement extensible. Il n'y a pas de compression vasculo-nerveuse, donc pas de prurit et la coloration est uniforme.

- Des manifestations asthmatiformes
  peuvent s'observer : soit crises d'asthmes déclenchées par la prise de Pénicilline, soit dyspnée laryngée, rhinite intense avec salves d'éternuements et rhinorrhée, toux spasmodique.
- Enfin des rashes précoces scarlatiniformes ou morbilliformes peuvent s'observer.

b) TYPE 2 : Réactions cytotoxiques

Elles semblent liées à l'action conjuguée d'anticorps circulants et du complément et réalisent souvent des syndromes hématologiques : thrombopénies entraînant un purpura, leucopénies, anémies hémolytiques.

c) TYPE 3 : Réactions semi tardives liées à l'action nocive du complexe antigènes-anticorps, ou réactions du type de la "maladie sérique du 9ème jour"

Ces accidents surviennent du 5ème au 20ème jour environ après le début du traitement. L'administration antérieure de Pénicilline peut manquer et la sensibilisation est alors induite par le début du traitement. Le tableau complet comprend : fièvre, arthralgies, poussées d'éruptions urticariennes, polyadénopathies. Ailleurs il s'agit seulement d'une urticaire localisée ou généralisée, accompagnée parfois d'un oedème de Quincke, ou bien d'éruptions érythémateuses morbilliformes ou scarlatiniformes prurigineuses, ou bien d'une fièvre isolée au cours d'une Pénicillinothérapie qui cède dès l'arrêt du traitement, ou bien d'arthralgies qui peuvent faire errer le diagnostic, ou bien d'un érythème noueux.

C'est dans ce cadre que l'on peut classer également les vascularites allergiques (purpura rhumatoïde, trisyndrome de Goujerot), un syndrome simulant un lupus érythémateux disséminé, les toxidermies bulleuses (dont le syndrome de Lyell, que l'on observe surtout après prise de sulfamides ou de salicylés), ainsi que toute une série de troubles touchant les appareils respiratoires, nerveux ou rénal.

Ces accidents de type "maladie sérique du 9ème jour" sont de loin les plus fréquents, dominés par les manifestations cutanées.

d) TYPE 4 : Réactions d'Hypersensibilité retardée

Il s'agit d'une allergie purement cellulaire qui réalise des dermites du type "eczéma de contact" soit aigues, suintantes, soit sèches et squameuses.

Telles sont les diverses manifestations cliniques que l'on peut observer au cours de l'allergie aux Béta-Lactamines (voir figure 2).

D) PHYSIOPATHOLOGIE

a) Conditions générales

Le mécanisme de l'allergie à la Pénicilline est connu depuis 1960 grâce aux travaux de Lévine aux U.S.A. (34, 35) et de De Weck en Suisse (16, 18). Il s'agit d'une réaction antigènes-anticorps ou antigènes-cellules sensibilisées.

Comme dans tout phénomène immunitaire, l'allergie à la Pénicilline implique l'introduction préalable du médicament dans l'organisme.

Presque toujours les Béta-Lactamines ont été administrées de façon répétée avant qu'apparaissent les premiers troubles. Il suffit de doses minimes pour sensibiliser l'enfant et la Pénicilline se retrouve dans bon nombre de spécialités pharmaceutiques. C'est ainsi que les gouttes nasales (Pénisulfa ORL) sont responsables de la sensibilisation dans un tiers de nos cas où celle-ci est connue. Ailleurs on retrouve de la Pénicilline dans les collyres, des pommades, des suppositoires. Autrefois certains vaccins contenaient des doses minimes de Pénicilline qui pouvaient être sensibilisantes.

Enfin le contact avec la Pénicilline peut être "occulte" : produits laitiers, volailles, atmosphère, infections mycosiques.

Quant à la possibilité de réactions croisées, l'allergie croisée entre Pénicilline, Ampicilline, Céphalosporines, grâce à leur noyau commun Béta-Lactame, en est l'exemple le plus démonstratif. Nous y reviendrons.

ASPECTS CLINIQUES DE L'ALLERGIE AUX BETA-LACTAMINES

TYPE I	CHOC ANAPHYLACTIQUE MANIFESTATIONS GENERALES MINEURES (PRURIT, FIÈVRE...) URTICAIRE OEDÈME DE QUINCKE ASTHME ET EQUIVALENTS RASHES DIVERS PRÉCOCES DES 2 PREMIERS JOURS
TYPE II	THROMBOPENIE LEUCOPENIE ANEMIE HEMOLYTIQUE
TYPE III	"MALADIE SÉRIQUE DU 9ème JOUR" URTICAIRE OEDÈME DE QUINCKE RASHES DIVERS A PARTIR DU 5ème JOUR FIÈVRE PRURIT ARTHRALGIES ERYTHÈME NOUEUX VASCULARITES ALLERGIQUES (PURPURA RHUMATOÏDE....) SYNDROME PSEUDO-L.E.D. TOXIDERMIES BULLEUSES (LYELL ....) TROUBLES RESPIRATOIRES TROUBLES NEUROLOGIQUES TROUBLES RENAUX
TYPE IV	DERMITES TYPE "ECZEMA DE CONTACT"

- FIGURE 2 -

Faut-il avoir un terrain particulier pour faire un accident allergique à la Pénicilline ? Il ne semble pas et si le terrain atopique a été recherché chez un certain nombre de nos enfants par la pratique du Latex Histamine, il n'a été retrouvé que dans 12% des cas. Par contre on retrouve des antécédents allergiques familiaux dans 30% de nos observations.

Quoi qu'il en soit l'administration des Béta-Lactamines doit être très prudente chez tout enfant atopique ou ayant des antécédents familiaux allergiques.

b) Antigènes

§ 1 Pénicilline

Le noyau chimique de base commun à toutes les Pénicillines naturelles ou synthétiques est l'Acide 6 Amino-Pénicillanique formé par l'union de 2 cycles : Béta-Lactame et Thiozolidine (figure 3).

De ce noyau peu antigénique naissent spontanément, par ouverture du cycle Béta-Lactame, des dérivés PENICILLOYL qui se comportent comme des haptènes(*) et ne sont allergisants qu'après fixation sur une protéine (figure 4). Ce groupement PENICILLOYL PROTEINE, qui représente le déterminant antigènique majeur de l'allergie aux Béta-Lactamines dérive du noyau de l'Acide 6 Amino-Pénicillanique.

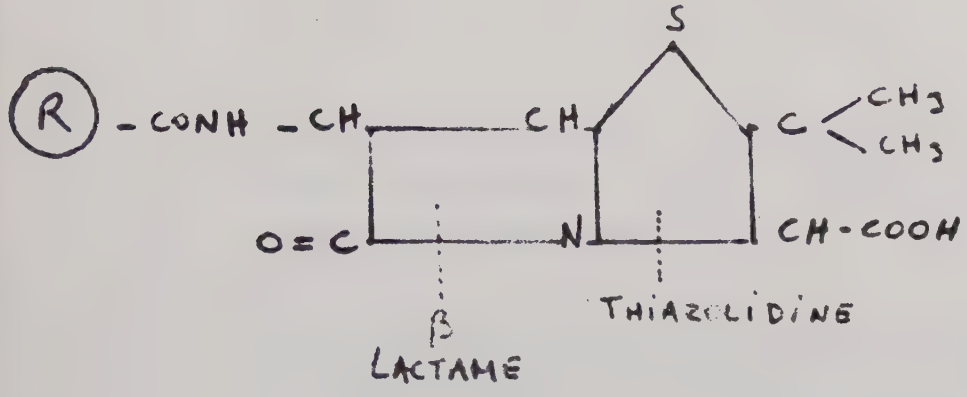
La formation de ce groupement pénicilloyl-protéine à partir du noyau de l'Acide 6 Amino-Pénicillanique peut se faire selon trois voies métaboliques :

- soit directement à partir de la Pénicilline
- soit à partir de l'acide pénicillanique
- soit à partir du disulfide de cet acide

(*) Haptène : substance de faible poids moléculaire, généralement non protéique, qui est capable de s'unir in vitro ou in vivo à un anticorps spécifique, mais qui ne peut déclencher une réaction immunitaire dans l'organisme que si elle est unie à une protéine porteuse à qui elle confère ainsi une nouvelle spécificité.

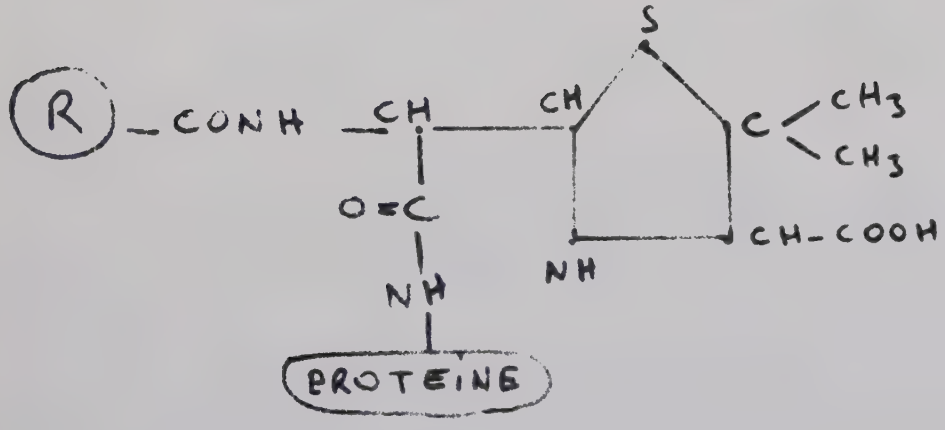
- FIGURE 3 -

ACIDE 6 AMINO - PENICILLANIQUE



- FIGURE 4 -

GROUPEMENT PENICILLOYL - PROTEINE



Ce déterminant antigénique majeur pénicilloyl est exploré par le test cutané à la Pénicilloyl-Polylysine (PPL).

Il existe par ailleurs 5% de déterminants hapténiques mineurs qui ne sont pas très connus et qui forment avec les protéines un polymère soufré, des dimères et des impuretés protéiques pénicilloylées. Ils sont détectables par des tests cutanés au moyen de la Pénicilline G, du pénicilloate, et de l'acide pénicilloïque.

Il existe d'autres systèmes hapténiques qui semblent d'importance moindre : antigène pénicillénate, antigènes pénamaldique et pénamaldylique, antigène pénicillamine.

Il est certain qu'à l'heure actuelle une très large variété de déterminants antigéniques semble impliquée, que le problème est beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait il y a une dizaine d'années, et que les très nombreux travaux encore en cours n'ont pas encore clarifié le problème.

Certains auteurs (22) (5) ayant trouvé dans les préparations commerciales de Pénicilline une impureté protéique pénicilloylée qui provenait probablement des procédés de préparation de la Pénicilline (souche d'E. Coli) ont pensé diminuer de façon considérable les accidents allergiques en utilisant une benzyl-Pénicilline purifiée. Ils semblent même l'avoir prouvé par des tests cutanés.

Mais cette opinion n'est pas admise par tous (1) (22) et il semble bien que, purifiée ou non, la Pénicilline continue à poser les mêmes problèmes d'antigénicité.

La découverte récente d'un "haptène protecteur" (1) (Bpo-Flys - (De Weck)-) qui bloquerait les anticorps anti-pénicilline et anti-pénicilloyl in vitro (inhibition de l'hémagglutination) semblerait par contre d'un grand intérêt et trouverait son utilité en clinique.

Tel est le difficile problème des déterminants antigéniques de la Pénicilline.

Quoi qu'il en soit toutes les Pénicillines naturelles et semi synthétiques possèdent le noyau de l'Acide 6 Amino-Pénicillanique et ne diffèrent entre elles que par le radical R de la chaîne latérale.

Elles peuvent donc présenter des réactions immunologiques croisées dues à la conjugaison de protéines au niveau du noyau béta-lactame. C'est pourquoi on les groupe sous le terme de "Béta-Lactamines" (figure 5, 6 et 6 bis).

§ 2 Problème de l'Ampicilline et des Céphalosporines

Il apparaît donc, en principe, que l'Ampicilline et les Céphalosporines devraient présenter des réactions allergiques croisées avec la Pénicilline. Tout enfant ayant fait un accident allergique à la Pénicilline devrait présenter, à la première administration d'Ampicilline ou de Céphalosporine, un accident allergique. Or ceci n'est pas toujours exact et le problème semble beaucoup plus complexe.

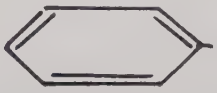
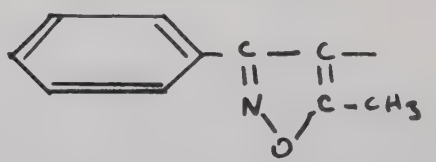
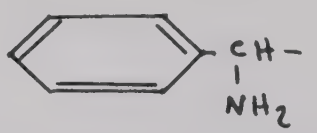
Certes l'Ampicilline est réputée très allergisante et donne de réelles réactions croisées avec la Pénicilline. Mais il apparaît, au fur et à mesure des travaux actuels (24, 13, 29, 30, 19, 8, 50), que la plupart des accidents cutanés provoqués par l'Ampicilline doivent être mis à part et qu'on puisse donc parler de 2 types de réactions cutanées :

- l'urticaire, qui semble bien due à une hypersensibilité vraie aux béta-lactamines et donc en rapport avec l'antigène pénicilloyl-protéine, et qui ne serait pas plus fréquente qu'avec les autres types de Pénicilline.

- les éruptions érythémateuses et rashes diverses, spécifiques de l'Ampicilline, qui seraient très fréquentes, mais dont le mécanisme n'est pas clair. Il semble que ces accidents soient dus à la structure chimique propre de l'Ampicilline et à sa tendance

- Figure 5 -

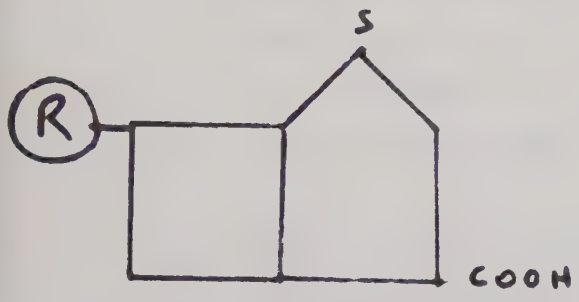
CHAINES LATERALES "R" DE QUELQUES β-LACTAMINES

NOMS COMMUNS	SPECIALITÉ	CHAINE LATERALE "R"
PENICILLINE G	/	
PENICILLINE V	ORACILLINE	
METHICILLINE	FLABELLINE PENISTAPH	
OXACILLINE	BRISTOPEN	
AMPICILLINE	PENICLINE TOTAPEN PENBRITINE	

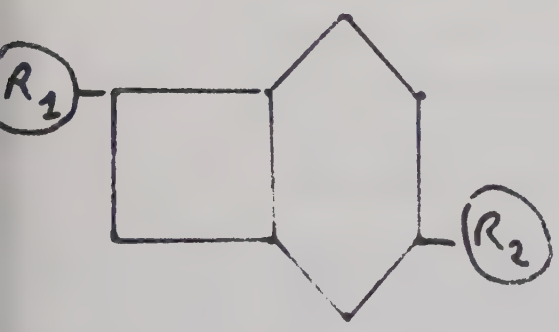
- FIGURE 6 -

DIFFÉRENCE ENTRE LA STRUCTURE

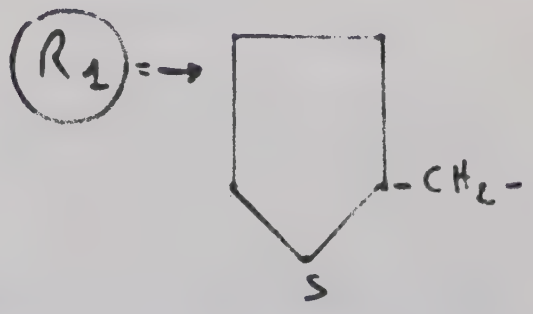
- CHIMIQUE DE LA PENICILLINE ET DES CEPHALOSPORINES -

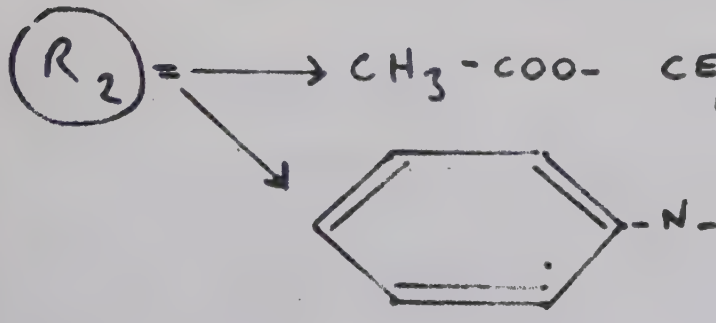


PENICILLINE
ACIDE 6 APA
(6 Amino Penicillanique)



CEPHALOSPORINE
ACIDE 7 ACA
(7 amino-cephalosporanique)





CEPHALOTINE
(KEFLIN)

CEPHALORIDINE
(CEPORINE)

particulière à subir une polymérisation interne donnant lieu à la formation de macro molécules (30).

Ce problème de polymérisation est tel que les nouveaux produits du commerce, dérivés de l'Amplicilline, sont étudiés et synthétisés d'une façon telle qu'ils se polymérisent moins et forment moins de macro molécules, et il semble bien qu'avec ces nouveaux produits les incidents cutanés soient beaucoup moins fréquents.

Quant aux Céphalosporines dont l'allergie croisée avec la Pénicilline a été extrêmement étudiée et a donné lieu à bon nombre de publications, elles semblent très bien supportées et donnent très peu d'accidents allergiques.

Par contre quand on étudie par des méthodes allergologiques et immunologiques leur allergie croisée avec la Pénicilline, on trouve des chiffres relativement plus importants que les accidents cliniques. Ceci semble dû à la grande sensibilité des techniques utilisées qui détectent probablement des allergies infra-cliniques.

Quoi qu'il en soit, lorsqu'un accident allergique croisé avec la Pénicilline se produit, il semble bien qu'il soit dû au noyau béta-lactame.

On le voit, le problème des allergies croisées entre béta-lactamines n'est pas simple et non encore résolu.

§ 3 Véhicule retard

Le véhicule retard (Procaïne, Benzathine) joue parfois un rôle dans la responsabilité des accidents allergiques. Des chocs anaphylactiques ont été déclenchés chez le jeune enfant par l'injection de Pénicilline-Procaïne (Bipénicilline) qui ne doit pas être employée avant 5 ans.

Les préparations de Pénicilline contenant de l'Iode (Bronchocilline) ont pu, elles aussi, déclencher des chocs anaphylactiques chez le jeune enfant.

- Figure 6bis -

PRINCIPALES BETA-LACTAMINES ACTUELLEMENT - UTILISÉES -

	NOMS COMMUNS	SPECIALITÉS
PENICILLINES		
ROUPE G.		
PENICILLINE G	PENICILLINE G ou BENZYL-PENICILLINE.	PENICILLINE SPECILLINE
PENICILLINE RETARD	PENICILLINE-PROCAÏNE	FLOCILLINE
	PENI-PROCAÏNE + PENI. G.	BIPENICILLINE
	BENZATHINE-PENICILLINE	EXTENCILLINE
	BENZATHINE-PENI + PENI. G	PENEXTILLINE
	BÉNÉTHAMINE-PENI + PENI G	BICLINOCILLINE
	CLÉMIZOLE-PENI + PENI G	BELLOCILLINE
PENICILLINE ACTIVE PER OS.	PHENOXY-METHYL-PENICILLINE ou PENICILLINE V.	ORACILLINE
	SEL DE K DE LA PENI. V.	OSPEN
	PHENETICILLINE	SYNTHECILLINE PENIPLUS
	CLOMETOCILLINE	RIXAPEN
	PROPICILLINE (sel de K)	BROCILLINE
GROUPE M. RESISTANCE A LA β LACTAMASE STAPHYLOCOCCIQUE	METHICILLINE	FLABELLINE PENISTAPH
	OXACILLINE	BRISTOPEN
	CLOXACILLINE	CLOXACILLINE STAPHYBIOTIC
	DICLOXACILLINE	DICLOCIL
GROUPE A. RESISTANCE A CERTAINES β LACTAMASES DE GRAM ⊖. SENSIBILITÉ VARIABLE A LA β LACTAMASE DU STAPHYLOCOQUE -	AMPICILLINE	PENICLINE TOTAPEN PENNRITINE
	METAMPICILLINE	SUVIPEN
	METACILLINE	VERSAPEN
	CARBÉNICILLINE	PYOPEN
	EPICILLINE	
CEPHALOSPORINES RESISTANCE A CERTAINES β LACTAMASES DE GRAM ⊖ ET A CELLE DU STAPHYLOCOQUE.	CEPHALOTINE	KEFLIN
	CEPHALORIDINE	CEPORINE KEFLODIN
	CEPHALEXINE	KEFORAL CEPOREXINE

c) Anticorps

En réponse à une stimulation antigénique comme peuvent le réaliser les différents déterminants antigéniques des béta-lactamines (surtout pénicilloyl), l'organisme peut produire différentes variétés d'anticorps appartenant à 5 classes d'immunoglobulines :

- les immunoglobulines G ou Ig G
- " " M ou Ig M
- " " A ou Ig A
- " " D ou Ig D
- " " E ou Ig E

Selon le type de réponse que l'on observe à l'occasion d'une réintroduction de cet antigène pénicilloyl dans l'organisme on peut distinguer des anticorps fixés sur une cellule-cible et des anticorps circulants.

§ 1 Les anticorps fixés sur des cellules-cibles ou anticorps homocytotropes.

- Ils correspondent aux classiques anticorps dermosensibilisants, ou Réagines, et sont actuellement assimilés aux Ig E (Ishizaka et Ishizaka) (28).

- Néanmoins des travaux très récents ont permis de reconnaître à certaines fractions des Ig G un caractère homocytotrope (47).

- Ces anticorps homocytotropes sont à la fois circulants et fixés sur des cellules cibles, aussi bien dans la peau que sur les organes à fibres lisses. Ils peuvent également se fixer sur les organes à fibres lisses des Primates (singes).

Ces Ig E représentent donc les anticorps spécifiques de la sensibilisation cutanée à la Pénicilline. Le test cutané à la Pénicilloyl-Polylysine (PPL) représente le réactogène utilisé pour les détecter. Ce test est souvent positif au cours des 48 premières heures qui suivent l'administration de Pénicilline.

Il semble que les déterminants antigéniques mineurs puissent jouer un rôle, conjointement avec les déterminants majeurs, dans les chocs anaphylactiques.

Par contre les malades qui présentent des réactions de type maladie sérique ont souvent des tests cutanés immédiats négatifs durant la phase aiguë des troubles. Il s'agit probablement d'une déplétion de la masse des anticorps succédant à la formation des complexes antigènes-anticorps en excès d'antigène. Ces tests, en tous cas, se positivent une semaine ou plus après que la réaction sérique se soit atténuée.

A côté des tests cutanés, la mise en évidence des réagines anti-Pénicilline peut se faire par Anaphylaxie passive in vitro sur poumon de singe, puisque ces anticorps sont circulants et capables de se fixer sur les organes à fibres lisses des primates. C'est cette technique qui a été utilisée dans notre travail.

§ 2 Les anticorps Hémagglutinants

sont des anticorps circulants et appartiennent aux classes Ig G et Ig M. Il n'est pas prouvé que les autres types d'Immunoglobulines ne soient pas impliqués.

Ils sont souvent associés à des anticorps homocytotropes au cours des réactions du type anaphylactique, des réactions urticariennes précoces et des réactions du type maladie sérique.

Ils sont spécifiques du déterminant pénicilloyl et leur titre est beaucoup plus élevé chez les malades qui ont présenté des accidents d'intolérance que chez ceux qui n'en ont pas eu ou qui n'ont jamais reçu de Pénicilline.

A l'heure actuelle un certain nombre d'auteurs (3) pensent que les Ig G hémagglutinants agissent en anticorps bloquants compétitifs des Ig E pour les mêmes antigènes. Mais le rôle des Ig M benzyl-pénicilloyl spécifiques n'est pas encore certain.

Il existe chez l'homme une hétérogénéité des réponses à la Pénicilline qui ne dépend pas seulement de la classe des anticorps mais aussi de leur spécificité chimique, probablement déterminée génétiquement.

Si 8 à 10% des malades testés ont seulement des Ig E de spécificité majeure, 1% au moins ont seulement des anticorps de spécificité mineure et d'autres possèdent les deux.

Il semble que le titrage de l'Ig G pénicilloyl spécifique puisse permettre de prévoir la probabilité d'accidents liés aux Ig E spécifiques après administration de Pénicilline.

L'éventualité d'un choc sévère serait grande lorsqu'un taux bas d'Ig G s'associe à une forte réaction cutanée immédiate à la PPL. Les malades ayant des tests positifs de type immédiat aux déterminants antigéniques mineurs seraient aussi très exposés aux réactions anaphylactiques ou apparentées.

Au contraire la présence d'un taux élevé d'Ig G associé à une réaction cutanée positive à la PPL indiquerait que la probabilité d'un choc anaphylactique est peu probable lors d'une réadministration de Pénicilline avec cependant possibilité d'une réaction urticarienne accélérée.

La persistance de l'allergie à la Pénicilline est très variable et imprévisible d'un individu à l'autre. Chez certains une hypersensibilité importante persiste pendant de nombreuses années, tandis que chez d'autres sujets la sensibilité diminue et peut même disparaître complètement en quelques mois.

Des auteurs américains (Baer (3) et coll.) ont étudié l'apparition d'anticorps anti Pénicilline Ig G et Ig M chez 69 nourrissons qui avaient reçu 50 000 u de Pénicilline à la naissance comme prophylaxie de l'ophtalmie purulente. Ils ont trouvé un taux global d'anticorps beaucoup plus faible que chez l'adulte et une formation d'Ig M encore plus faible ce qui peut s'expliquer de diverses manières :

- ou bien le taux plus fort chez l'adulte s'explique par les doses plus importantes de Pénicilline administrée, doses itératives, chez des individus ayant eu de nombreuses expositions involontaires (aliments, air etc...)
- ou bien parce que l'exposition à la Pénicilline dès la naissance entraînerait chez ces enfants un état de tolérance immunitaire partielle ou totale.
- ou tout simplement parce qu'il existe chez eux un certain degré d'immaturité immunologique.

Ceci serait en accord, selon les auteurs, avec l'impression clinique largement répandue que la fréquence des réactions allergiques à la Pénicilline est plus faible chez les enfants que chez les adultes.

d) La réponse antigène-anticorps

Il s'agit d'un phénomène d'Immunologie générale qui n'est pas particulier à l'allergie aux béta-lactamines.
Comme nous l'avons déjà dit Gell et Coombs ont individualisé 4 types d'hypersensibilité (voir figure 1). Nous n'y reviendrons pas.

E) DIAGNOSTIC

Lorsqu'un enfant a eu un accident allergique à la Pénicilline ou réputé tel, il est important de mettre en oeuvre des investigations cliniques, allergologiques et immunologiques, même pour un incident minime, afin d'éviter des accidents plus graves susceptibles de survenir secondairement.

a) Diagnostic clinique

Comme toujours en pédiatrie l'interrogatoire des parents est l'élément essentiel de l'enquête.
Nous insistons particulièrement sur sa minutie, car un trop grand nombre d'examens de laboratoire deviennent difficilement interprétables en l'absence de renseignements cliniques suffisants.
De plus la technique des examens de laboratoire immunologiques est particulièrement longue, délicate et coûteuse, ce qui justifie cette enquête clinique afin de ne pas demander inutilement ces examens.

L'accident clinique et ses circonstances d'apparition seront précisés.

- La notion d'administration antérieure de Pénicilline est rarement obtenue, car elle peut être très éloignée et n'avoir laissé aucun souvenir chez les parents. Nous n'avons obtenu cette notion que dans 25% des cas. D'ailleurs nous l'avons dit, le contact avec la Pénicilline peut être occulte (produits laitiers, infections mycosiques etc...).

- L'interrogatoire recherchera l'existence éventuelle de signes prémonitoires, véritables "signes d'alarme", lors de cette première administration pénicillinée : un prurit, un malaise, une urticaire fugace, un exanthème sont autant de signes alarmants annonçant un début de sensibilisation à la Pénicilline.

L'administration "déclenchante" plusieurs mois ou années après ces signes d'alarme, va provoquer des accidents plus graves voire dramatiques.
On a rapporté un choc pénicillinique mortel chez un nouveau-né dont la mère présentait une allergie à la Pénicilline. Un choc anaphylactique mortel chez une jeune femme après un seul suppositoire de Pénicilline a déjà été décrit ; cette jeune femme avait déjà reçu quelques mois auparavant de la Pénicilline et avait présenté un exanthème fugace à cette occasion.

- On fera préciser avec soin les dates exactes d'administration de la béta-lactamine, la posologie, la voie d'administration, la nature et la spécialité exacte.

- on notera également la date de survenue de l'accident clinique et la durée des troubles.

- Il est important de connaître la maladie pour laquelle le médicament a été donné.
En effet une éruption taxée d'éruption allergique à la Pénicilline qui survient dans un contexte de virose telle une mononucléose infectieuse, une roséole, une herpangine, une virose APC, peut fort bien, au départ, mettre en doute l'allergie pénicillinique.

- Bien entendu la notion d'un traitement immunosuppresseur, tel qu'une corticothérapie, est d'une importance capitale puisqu'elle rend ininterprétable toute enquête immunologique.

- Enfin on recherchera la notion d'antécédents allergiques familiaux notamment médicamenteux (30% de nos petits malades avaient des antécédents allergiques familiaux), mais aussi antécédents allergiques personnels.

- Il est utile d'avoir un hémogramme pour rechercher une éosinophilie, et de rechercher un terrain atopique par la pratique des tests au latex-histamine et latex sérotonine.

Ce n'est qu'au terme de cette enquête clinique que l'on peut demander une enquête allergologique et immunologique.

b) <u>Diagnostic allergologique ou dépistage immunologique in vitro</u>

Les techniques allergologiques consistent uniquement dans la pratique de tests cutanés qui nécessitent une grande prudence et une grande expérience.

- L'épidermo-réaction n'a, en principe, d'intérêt que dans les eczémas de contact.

- Les cuti-réactions et les intra dermo réactions faites avec la Pénicilline en solution, même avec des titres faibles, sont très dangereuses et des cas de mort subite ont été signalés. Ces tests ont donc des indications très limitées et ne sont réservés qu'aux spécialistes. Ils sont encore utilisés, semble-t-il, avec succès, dans les pays anglo saxons, en milieu hospitalier, (7).

- Certains auteurs (21) utilisent le "prick-test" (piqure intradermique au centre d'une goutte posée sur la peau) lorsque l'IDR est impossible par suite d'un effet histamino-libérateur du médicament : c'est le cas, par exemple, des céphalosporines.

- Maintenant, nous l'avons vu, on dispose (9) du test cutané à la PPL, beaucoup plus fidèle et sans danger. Ce produit représente donc l'antigène complet responsable des manisfestations allergiques à la Pénicilline. Il diffère des antigènes pénicilloyl formés in vivo par le fait qu'il ne sensibilise pas un individu normal, même en cas de tests répétés, grâce à son faible poids moléculaire.
Il déclenche, chez un sujet sensibilisé, une papule cernée d'un érythème ou une réaction urticarienne au voisinage du test.
En cas de surdosage il peut déclencher une réaction généralisée. Il doit donc rester réservé aux allergologues.
Correctement utilisé, il est très fidèle et donnerait environ 80% de résultats positifs.
Sa pratique s'est maintenant largement généralisée et de très nombreuses publications confirment son utilité.
Certains (48) ont amélioré sa technique en utilisant des tests cutanés avec un mélange de PPL et de Pénicilloyl-epsilon-amino-caproate qui est un inhibiteur spécifique du PPL afin d'éliminer les réactions allergiques cutanées du PPL lui-même.

Nous avons vu d'autre part qu'il existait des tests cutanés à lecture immédiate à l'aide d'un mélange de déterminants antigéniques mineurs de la Pénicilline. Ils ne sont pas encore entrés dans la pratique courante.

- Enfin le test de Prausnitz-Kustner (+), qui est encore utilisé par certains, reste d'un emploi limité par la difficulté pratique de trouver un receveur absolument indemne de sensibilisation à la Pénicilline.

Etant donné que ces tests cutanés comportent quand même quelques inconvénients (même avec la PPL) on préfère souvent pratiquer dans un premier temps des tests "in vitro" qui sont bien entendu sans danger.

c) Diagnostic immunologique ou dépistage immunologique in vitro

1° Il existe un grand nombre d'examens de laboratoire utilisés dans le diagnostic de l'allergie aux béta-lactamines.

. Certaines techniques recherchent l'allergie à anticorps circulants :

- test de Shelley
- hémagglutination passive
- Anaphylaxie passive in vitro

. Un seul test, pour l'instant, est capable d'explorer l'allergie de type cellulaire :

- le test d'inhibition de la migration leucocytaire.

. Enfin 2 techniques permettent d'explorer les cellules responsables de la réponse immunitaire :

- avant tout le test de transformation lymphoblastique qui permet théoriquement de détecter les 2 types d'hypersensibilité.
- enfin le test des rosettes.

(+) Chez un sujet neuf, l'injection intradermique de 1/10ème de ml de sérum d'un malade sensibilisé à la Pénicilline, suivie 24 heures plus tard de 1/10ème de ml d'une solution diluée de Pénicilline provoque une réaction inflammatoire localisée si les deux injections sont faites au même point.

2° Tests utilisés dans notre travail

Nous en donnerons la technique plus loin : il s'agit de :

- L'Hémagglutination à la Pénicilline (11, 17, 32)

Elle permet de détecter dans le sérum des malades des anticorps circulants hémagglutinants dont nous avons déjà parlé (de type Ig G et Ig M anti Pénicilline).

Il s'agit d'une technique d'hémagglutination passive. Elle consiste à mettre en présence du sérum à étudier des hématies sur lesquelles on a fixé de la Pénicilline.

La présence d'anticorps anti Pénicilline se traduit par une agglutination des hématies.

Certains couplent cet examen avec un test d'inhibition de l'hémagglutination, (43).

- L'Anaphylaxie passive "in vitro" sur poumon de singe (10, 33, 52)

Permet de mettre en évidence dans le sérum des malades les réagines (Ig E) anti Pénicilline, grâce à la capacité qu'ont ces anticorps de se fixer sur un tissu de primate.

Après le contact du poumon de singe avec le sérum contenant les anticorps, l'addition de Pénicilline déclenche une libération d'histamine, qui est alors dosée sur iléon de cobaye.

- Le test de transformation lymphoblastique (TTL) (14, 25, 37, 45)

Ce test repose sur la propriété du petit lymphocyte, cellule immunocompétente, de se transformer spécifiquement en un volumineux lymphoblaste, si on le cultive en présence d'un antigène auquel l'individu donneur de lymphocytes a été sensibilisé.

Ce test peut donc être utilisé soit pour le diagnostic d'une allergie médicamenteuse, soit même pour détecter, in vitro, une éventuelle sensibilisation croisée entre plusieurs allergènes.

Il permet en quelque sorte d'interroger in vitro la mémoire immunitaire du lymphocyte, et d'identifier par conséquent l'agent responsable des manifestations d'hypersensibilité observées chez le malade.

C'est actuellement le test le meilleur, le plus précis et le plus fidèle, dans la détection de l'allergie aux béta-lactamines, mais sa technique est longue et délicate.

3° Autres tests dont nous n'avons pas d'expérience personnelle

- Le test de Shelley

Est basé sur la dégranulation des basophiles de lapin par la réaction antigène-anticorps. C'est une technique complexe mais semble-t-il assez utilisée par certains laboratoires (21, 22, 23, 51).

Une variante de cette technique utilise des mastocytes péritonéaux du rat qui remplacent les basophiles du lapin (44, 39).

- Le test des rosettes ou d'Immuno-adhérence

Des lymphocytes du sujet sensibilisé à la Pénicilline sont isolés et incubés avec des érythrocytes de mouton formolés et revêtus de Pénicilline.

Il se produit une agglutination des érythrocytes autour de chaque cellule immuno-compétentes donnant une image de "rosettes".

Ce phénomène semble dû à des anticorps fixés à la surface des cellules lymphoïdes.

Ce test est encore trop récent dans l'étude de l'allergie à la Pénicilline pour qu'on puisse se faire une idée de sa valeur.

- Le test d'inhibition de la migration des leucocytes

Les lymphocytes, mis en présence de l'antigène responsable, émettent un facteur (MIF) qui inhibe la migration des macrophages. Ce MIF est considéré comme un des médiateurs essentiels de la réaction d'hypersensibilité retardée in vivo.

Cette technique permettra certainement de mieux préciser la part de l'immunité cellulaire dans l'allergie à la Pénicilline.

II MATERIEL ET METHODES

A) CLINIQUE

1° Sélection des malades

Notre travail repose sur l'étude d'observations de malades suivis à la consultation de Médecine des Enfants Malades (Prs Vialatte et Paupe) ou de malades dont le sérum a été envoyé au laboratoire de Pathologie Expérimentale de la Faculté Necker-Enfants-Malades (Pr Paupe).

Il s'agissait dans tous les cas, d'enfants suspectés cliniquement d'avoir présenté des accidents allergiques aux Béta-Lactamines.

Nous avons d'emblée éliminé de notre étude ceux dont le TTL était ininterprétable (échec des cultures, souillures, transformation blastique trop élevée dans le tube témoin).

Sur ces bases, nous avons pu utiliser 119 observations provenant pour la plupart des services de Pédiatrie des Hôpitaux de Paris et de la région parisienne.

2° Répartition selon le sexe

La proportion de garçons et de filles est sensiblement égale :
- 61 filles
- 58 garçons.

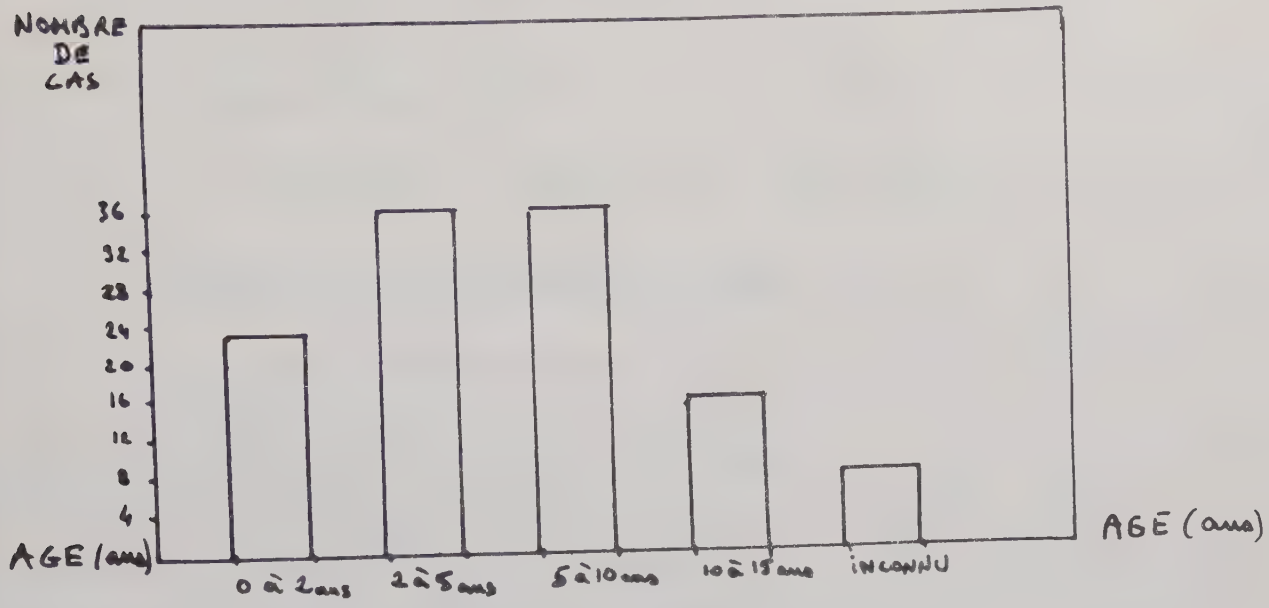
3° Répartition selon l'âge (figure 7)

L'âge de nos malades varie de 8 mois pour le plus jeune jusqu'à 15 ans 1/2 pour le plus âgé.

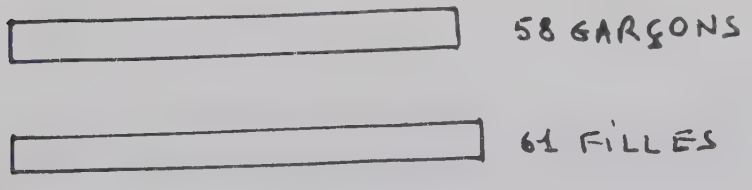
La répartition selon les tranches d'âge donne les chiffres suivants :

_ FIGURE 7 _

RÉPARTITION DES OBSERVATIONS (119)
SELON L'AGE



_ RÉPARTITION DES OBSERVATIONS (119) _
SELON LE SEXE



- 0 à 2 ans : 23
- 2 à 5 ans : 36
- 5 à 10 ans : 36
- 10 à 15 ans : 16
- âge non précisé : 8

La moitié des cas se place dans les 5 premières années de la vie.

4° Répartition selon les aspects cliniques (figure 8)

Les divers accidents cliniques observés se répartissent comme suit :

- Chocs anaphylactiques..... 8
- Eruptions et urticaires précoces des deux premiers jours..... 22
- Eruptions et urticaires du 9ème jour..... 39
- Eruptions diverses (date inconnue ou bien située entre 2ème et 5ème jour)..... 26
- Oedèmes de Quincke..... 23
- Asthmes et équivalents..... 5
- Signes hématologiques..... 6
- Malaises isolés..... 2
- Erythèmes noueux..... 2
- Arthralgies..... 1
- Eczéma de contact..... 1

Total..... 135

Le total de ces chiffres dépasse le nombre de 119 car plusieurs enfants présentaient simultanément 2 accidents cliniques (surtout urticaire et oedème de Quincke).

- Si nous voulons classer ces accidents selon le schéma de Gell et Coombs, nous avons : (figure 9)

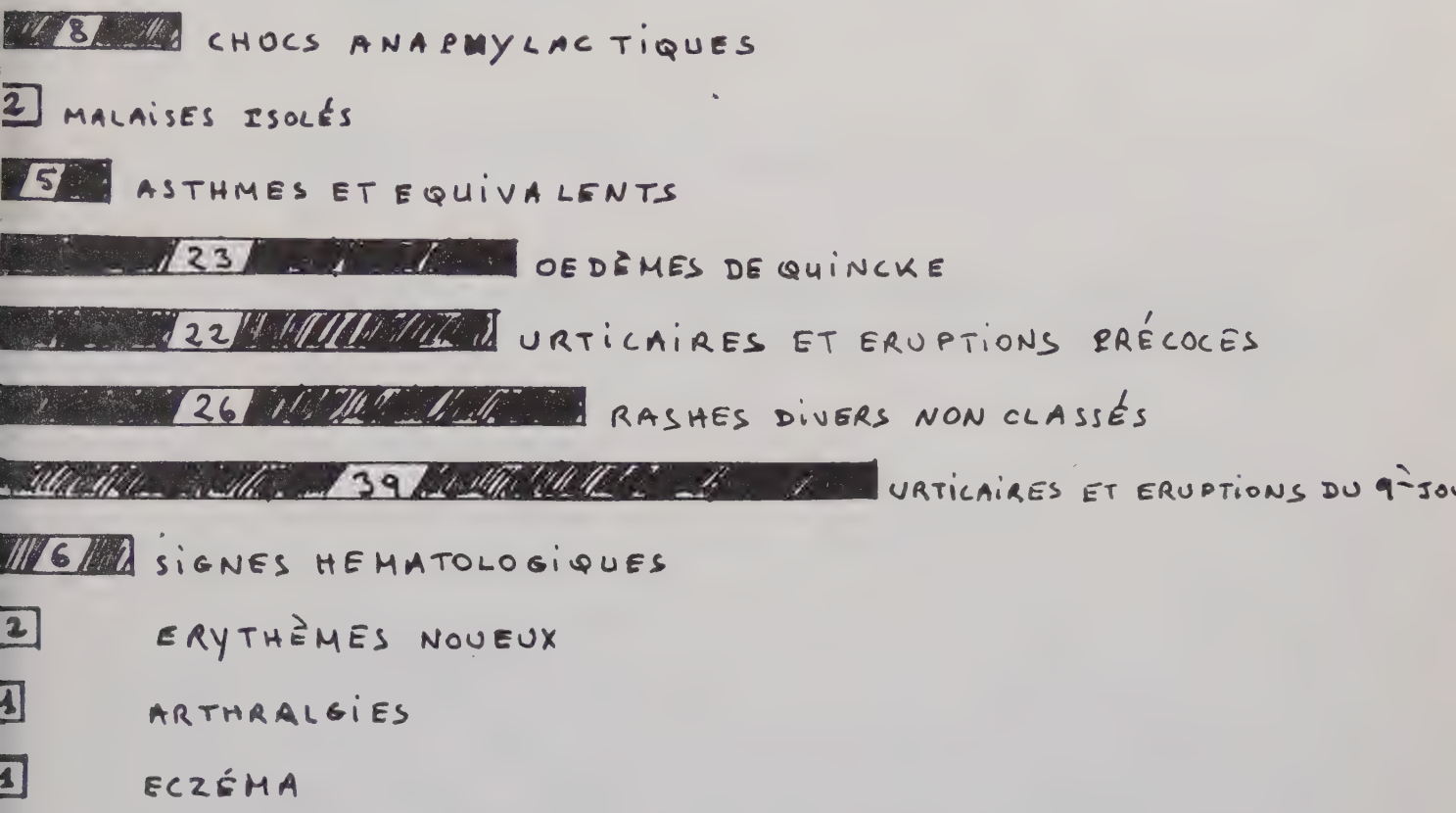
a) Accidents de type 1, immédiats

37 observations (27%) :

8 chocs anaphylactiques
22 urticaires et éruptions
7 oedèmes de Quincke

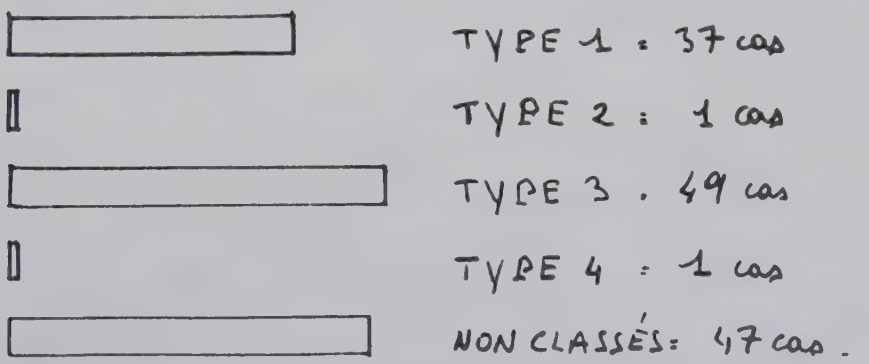
- FIGURE 8 -

RÉPARTITION DES OBSERVATIONS SELON
- LES ACCIDENTS CLINIQUES -



- FIGURE 9 -

RÉPARTITION DES ACCIDENTS CLINIQUES
- SELON LES 4 TYPES DE GELL ET COOMBS -



b) Accidents de type 2, cytotoxiques

1 seul cas : leuco-thrombopénie

c) Accidents de type 3 "maladie sérique"

49 observations (37%) :

7 odèmes de Quincke
1 érythème noueux
1 arthralgie
1 pupura

d) Accidents de type 4, eczéma de contact

1 seul cas

e) Enfin, nous avons mis à part un groupe d'accidents que nous n'avons pas pu classer dans ces 4 types, soit du fait de l'absence de renseignements cliniques, soit parce qu'ils se situent entre le 2ème et le 5ème jour.

47 observations (34%)

26 éruptions et rashes divers
9 oedèmes de Quincke
5 asthmes et équivalents
1 purpura rhumatoïde
2 éosinophilies isolées
1 purpura
2 malaises
1 érythème noueux.

5° Répartition des variétés de Pénicilline

a) Les différents types de Pénicilline incriminés chez nos 119 malades dans le déclenchement de l'accident clinique se répartissent comme suit :

- Pénicilline G..... 30%
- Ampicilline..... 29%
- Pénicilline V (Oracilline)..... 14%
- Benzathine-Pénicilline (Extencilline)... 6%
- Gouttes nasales de Pénicilline..... 5% (Pénisulfa ORL)
- Céphaloridine (Céporine)..... 2%
- Céphalotine (Kéflin)..... 2%
- Oxacilline (Bristopen)..... 2%

Ce qui fait 90% des béta-lactamines utilisées chez nos malades.

Les autres 10% restants sont répartis en proportion sensiblement égale entre :

- Suppositoires à la Pénicilline
  (-Eucalyptine-Pénicilline)
- Collyre à la Pénicilline
  (-Collyre Tri-Antibiotique)
- Bénéthamine-Pénicilline
  (-Biclinocilline)
- Clémizole-Pénicilline
  (-Béllocilline)
- Pénicilline-Procaïne
  (-Bi Pénicilline)
- Hétacilline
  (-Versapen)

Cette fréquence correspond sensiblement au coefficient d'utilisation de chacune de ces Pénicillines. (figure 6 bis).

b) La répartition

des divers types de Pénicilline utilisés seules en fonction du type des accidents cliniques montre :

- Dans les accidents de type 1, immédiats :

Pénicilline G : 12 fois

dont une fois intra veineux responsable d'une urticaire.
et 11 fois intra-musculaire ayant donné lieu à 5 chocs anaphylactiques et 6 urticaires et oedèmes de Quincke.

Pénicilline V : 10 fois

responsable d'un choc anaphylactique et de 9 urticaires et oedèmes de Quincke.

Benzathine-Pénicilline : 5 fois

sans aucun choc anaphylactique

Ampicilline : 3 fois

dont un choc anaphylactique

- Dans les accidents de type 3, type "maladie sérique", on trouve :

Ampicilline	: 26 fois
Pénicilline G	: 3 fois
Pénicilline V	: 2 fois
Benzathine-Pénicilline	: 0 fois

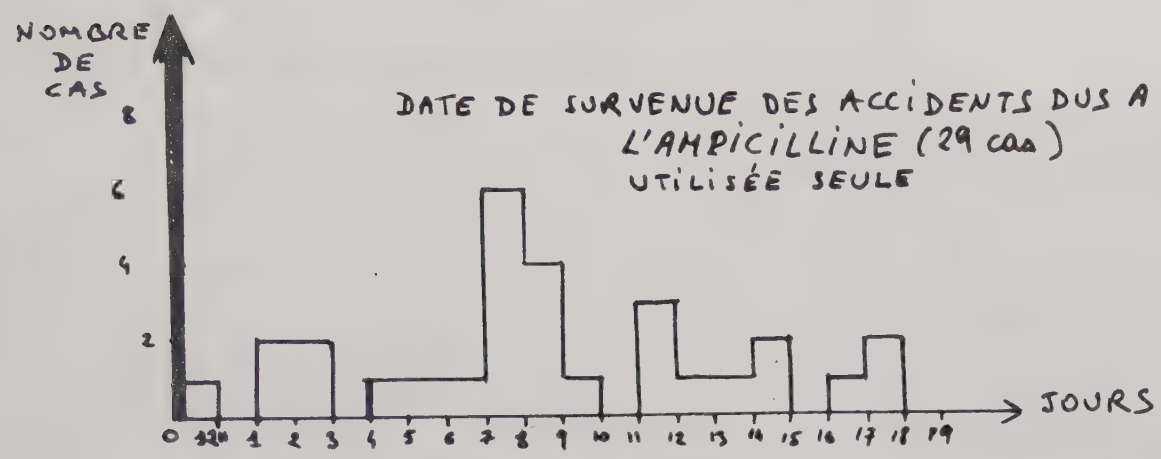
Ceci montre à l'évidence que la Pénicilline G, la Pénicilline V et la Benzathine-Pénicilline sont responsables essentiellement des accidents immédiats alors que l'Ampicilline donne lieu surtout à des accidents du type maladie du 9ème jour, accidents qui se limitent la plupart du temps à des éruptions cutanées dont nous avons déjà parlé (voir figure 10).

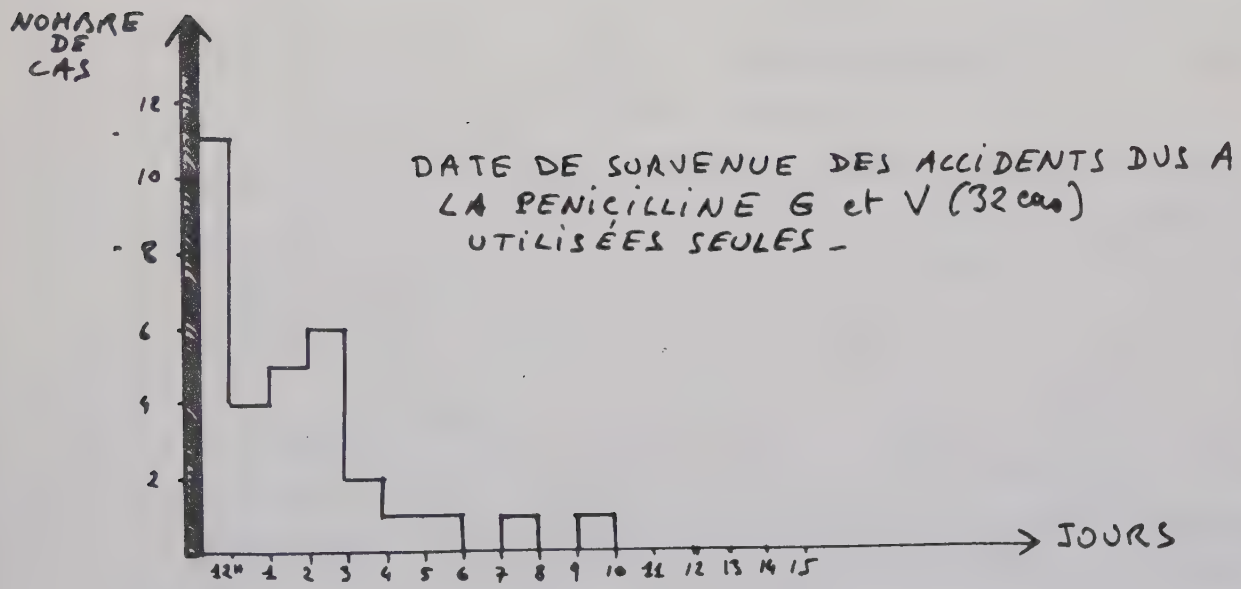
- Les Céphalosporines elles aussi, utilisées seules 5 fois, n'ont jamais donné lieu à des accidents de type immédiat mais uniquement à des accidents tardifs "maladie du 9ème jour", donc essentiellement cutanés.

- Nous reparlerons ultérieurement du problème de l'Ampicilline et des Céphalosporines.

- FIGURE 10 -

COMPARAISON ENTRE LES DATES DE SURVENUE
DES ACCIDENTS DUS A LA PENICILLINE
- ET DES ACCIDENTS DUS A L'AMPICILLINE -





B - TECHNIQUES UTILISEES

1) Hémagglutination à la Pénicilline (J. Charlas)

A la suite de De Weck (17), nous avons été amenés à utiliser une technique d'absorption de la Pénicilline sur les hématies humaines du groupe O en milieu alcalin (pH 9).

a) Sensibilisation des hématies :

Des hématies humaines O Rh+, prélevées le jour même et recueillies sur solution anticoagulante A C D, sont lavées 3 fois avec un tampon phosphate 0,01 M : pH 7,4 ; puis elles sont mises en suspension à 10% dans ce même tampon (c'est-à-dire 0,5 ml de culot globulaire dans 4,5 ml de tampon).

A cette suspension globulaire (2 ml) sont ensuite ajoutés successivement du tampon véronal 0,1 M, pH : 9 (1 ml) et du benzylpénicillinate de sodium (300 000 unités de spécilline G dans 2 ml de tampon phosphate). Ce mélange est porté à l'incubation au bain-marie à 37° pendant une heure et agité à 3 ou 4 reprises.

Les hématies sensibilisées sont ensuite lavées deux fois avec le tampon phosphate et mises en suspension à 5% dans ce tampon (c'est-à-dire qu'au culot globulaire obtenu après la décantation suivant le second lavage sont rajoutés environ 4,5 ml de tampon phosphate).

Les centrifugations, nécessitées par les différents lavages ne doivent pas dépasser des vitesses de 1 000 tours/minute pendant 10 minutes pour éviter l'hémolyse, surtout à craindre après l'incubation en milieu alcalin en présence de Pénicilline.

b) Dilution du sérum :

Le sérum à étudier, décomplémenté au bain-marie à 56°C pendant 30 minutes, est utilisé à 7 dilutions croissantes en tampon phosphate, en commençant par une dilution au quart et en continuant par dédoublements successifs jusqu'au 1/256ème.

c) Réactions :

Dans chaque tube à hémolyse, contenant 0,5 ml de dilution de sérum, sont versées deux gouttes de suspension d'hématies sensibilisées. Conjointement à la série de dilutions étudiées sont faites deux séries témoin, l'une positive, l'autre négative ; d'autre part une dilution au 1/4 du sérum étudié est mise au contact d'hématies non sensibilisées. Les tubes sont ensuite agités doucement, laissés à incuber 18 heures à +4°, puis mis à la température du laboratoire pendant une demi-heure.

d) Lecture :

Elle se fait à l'aide d'un miroir de Kahn et comprend deux temps successifs avant et après agitation :

- Le titre de la dilution, est déterminé par le dernier tube présentant encore une hémagglutination. Est considérée comme valable une réaction positive dès la dilution au 1/4.

- L'aspect de l'hémagglutination, conditionnant le nombre de croix affecté au titre de dilution :

+ : irrégularité isolée du pourtour du culot globulaire, sans agglutinats.

++ : irrégularité du culot et agglutinats de petite taille après agitation.

+++ : irrégularité du culot et agglutinats très importants.

2) Test de transformation lymphoblastique

Nous avons participé personnellement à la réalisation de ce test.

Nous utilisons la technique de Madame Papiernik qui ne nécessite qu'une quantité de sang peu importante de l'ordre de 5 à 10 ml, compatible avec la pratique pédiatrique de ce test. Nous ne faisons donc pas de filtration préalable du sang sur colonne de verre comme dans la technique d'Halpern, opération visant à éliminer les polynucléaires.

La réalisation du test nécessite à tous ses stades une technique rigoureuse en ce qui concerne la stérilité ; un soin particulier doit être apporté au nettoyage du matériel servant aux cultures de cellules ; la stérilisation de la verrerie est faite à l'étuve à 170° pendant une heure, celle des bouchons de caoutchouc ou de plastique à l'autoclave à 120° pendant une heure.

a) Mise en culture des lymphocytes :

Cinq à dix millilitres de sang veineux sont prélevés sur seringue héparinée avec les précautions d'aseptie d'une hémoculture puis refoulés, au-dessus d'une flamme, dans un tube à essai stérile fermé aussitôt. On laisse sédimenter pendant une à deux heures, à l'étuve à 37° puis on décante le plasma exsudé riche en lymphocytes à l'aide d'une pipette de 10 ml qui permet de mesurer la quantité de plasma dont on dispose. On la répartit dans environ 6 tubes de culture de Barski-Leighton à raison généralement de 0,5 ml de plasma par tube. On ajoute ensuite une quantité triple de milieu synthétique 199 modifié de l'I.P., c'est-à-dire dans l'exemple choisi : 1,5 ml (après réchauffement du milieu de culture à 37°).

Chaque tube est identifié par deux symboles :

- un numéro caractéristique du malade à étudier.
- une lettre (A, B, C, D, E, F) caractéristique du tube.

b) Préparation de l'antigène

Elle se fait durant la période de sédimentation du plasma.
Les concentrations optimales sont généralement de :

- Pénicilline G : 500 U à 1 000 U/ml de culture
- Ampicilline : 500 microgrammes/ml de culture
- Céphalosporine : 50 microgrammes/ml de culture

Mais il faut réaliser une gamme étendue de dilutions antigéniques faute de quoi on peut s'exposer à des résultats faussement négatifs ; c'est ainsi que pour la Pénicilline G nous utilisons des concentrations antigéniques finales de 100, 500 et 1 000 unités/ml de culture.

c) Au total on aura donc par exemple :

A : 0,5 ml de plasma + 1,5 ml milieu 199
B : " " " " " " + 2 gouttes de PHA
C : " " " " " " + 200 u Pénicilline G
D : " " " " " " + 1 000 u Pénicilline G
E : " " " " " " + 2000 u Pénicilline G

Le tube A, ne contenant pas d'antigène, sert de témoin pour étudier la transformation blastique spontanée du sujet.

Le tube B, permet de juger de la réponse normale des lymphocytes à la phytohémagglutinine.

Chaque tube est obturé aseptiquement avec un bouchon de caoutchouc stérile. Aucune solution prophylactique antibiotique n'est ajoutée afin d'éviter des fausses réactions positives ; les mesures strictes d'aseptie, la pratique des différentes opérations au-dessus de la flamme d'un bec Bunsen, en atmosphère isolée des courants d'air, suffit généralement à éviter les surinfections. Le milieu synthétique 199 modifié, une fois préparé, ne se conserve pas plus de 15 jours à + 4°.

d) Période d'incubation :

Les tubes bouchés sont disposés dans un portoir incliné et mis à l'étuve à 37°. La durée de la période d'incubation est en général de 4 jours, mais nous avons constaté que le maximum de transformation lymphoblastique pouvait se situer au 5ème jour.

A la fin de la période d'incubation, on transvase le contenu de chaque tube de Leighton dans un tube cônique de centrifugation. Cette opération de transvasement est évitée si l'on utilise les tubes de culture de forme cônique du Professeur Lejeune.

On centrifuge à 800 tours/minute pendant 10 minutes.

On décante délicatement le surnageant, le culot cellulaire restant dans la partie distale effilée.

On fait trois frottis pour chaque culot en identifiant au diamant chaque lame. Les frottis sont colorés selon la méthode de May-Grunwald-Giemsa et séchés.

e) Lecture

Sur chaque lame, on décompte en moyenne 1 000 cellules. Cinq types de cellules peuvent être observés :

- Petits lymphocytes normaux typiques (diamètre moyen 8 à 10 microns)

- Cellules de taille légèrement supérieure, présentant dans leur noyau un seul nucléole, de petite taille, mal limité et un cytoplasme peu abondant.

- Plasmocytes

- Lymphoblastes typiques caractérisés par :

  . leur grande taille (diamètre moyen 20 à 30 microns)
  . un rapport nucléo-cytoplasmique voisin de 1
  . un cytoplasme basophile ou hyperbasophile, pouvant contenir des vacuoles
  . l'aspect clair et finement réticulé de la chromatine
  . des nucléoles volumineux et nombreux
  . parfois des mitoses

- Cellules blastiques du type "intermédiaire" (diamètre moyen de 12 à 20 microns) plus grandes que les petits lymphocytes, mais plus petites que les cellules de type lymphoblastique, mais avec une structure nucléaire de type blastique.

La lecture est faite suivant des trajets longitudinaux médians et paramédians ; les lymphoblastes s'observent surtout en queue de frottis.

Le pourcentage de cellules blastiques dans un ou plusieurs tubes contenant les dilutions antigéniques doit être au moins deux fois plus élevé que celui du tube témoin qui traduit la transformation blastique spontanée du malade. Celle-ci est généralement inférieure à 2%.

Lorsque cette transformation blastique spontanée est supérieure à 2%, le TTL est en général ininterprétable. Ceci semble correspondre à la transformation in vitro des lymphocytes sollicités par l'antigène chez le sujet lui-même.

Dans la mesure du possible, la lecture est faite par deux personnes différentes, les valeurs additionnées sont divisées par deux.

3) Anaphylaxie passive "in vitro" sur poumon de singe

(C. Burtin et coll.)

Le sang (10 ml minimum) est prélevé en l'absence d'anticoagulant et le sérum recueilli après rétraction du caillot.

Le sérum peut être conservé pendant plusieurs semaines dans un congélateur.

Le prélèvement doit être effectué en dehors de tout traitement par les corticoïdes, avant tout essai de désensibilisation spécifique, et au minimum 15 jours après un choc anaphylactique. De plus si le malade reçoit des anti-histaminiques, il est indispensable de ne faire le prélèvement qu'au moins 48 heures après l'arrêt total du traitement.

Les "réagines" ont entre autres propriétés, celle de ne se fixer que sur un tissu de primate. Layton (33) a eu l'idée d'utiliser le singe et de faire des anaphylaxies cutanées passives in vivo, véritables Prausnitz-Küstner homme-singe. Ce principe est utilisé in vitro en utilisant comme tissu récepteur l'iléon de singe ou l'appendice humain (52). Après le contact du tissu avec le sérum contenant les anticorps, l'addition de l'antigène déclenche une libération d'histamine qui est enregistrée directement, puisque le tissu utilisé est une fibre lisse (phénomène de Schultz-Dale). Mais cette technique est longue et délicate. C'est pourquoi une technique d'anaphylaxie passive in vitro sur poumon de singe a été mise au point, technique qui permet d'étudier 30 sérums par poumon de "papio papio".

Des morceaux de poumon de singe (20 morceaux d'environ 25 mg chacun) sont mis au contact avec 2 ml de sérum pendant 2 heures à 37°C. Ce sérum a été préalablement dialysé contre une solution neutre et isotonique de glucose afin d'éliminer les électrolytes et ainsi d'augmenter la fixation des anticorps sur le tissu. Le poumon est ensuite lavé puis mis en contact, pendant 40 minutes à 37°C, avec l'allergène en solution dans du liquide de Tyrode. L'histamine libérée est dosée sur iléon de Cobaye.

Les allergènes utilisés doivent être solubles et stables en milieu aqueux à pH 7,6, ne pas être toxiques pour l'iléon, ne pas être libérateurs d'histamine ou des inhibiteurs de la contraction histaminique.

c) résultats

Tous témoins faits et déduits, les résultats sont exprimés en mcg de dichlorohydrate d'histamine par g de poumon frais. En règle générale,

pour les taux égaux ou inférieurs à 0,5 mcg : résultat négatif

pour les taux compris entre 0,5 mcg et 1 mcg : résultat douteux

pour les taux supérieurs à 1 mcg : résultat positif.

III R E S U L T A T S

A) RESULTATS DE CHAQUE TEST PRIS SEPAREMENT

Sans discuter les accidents cliniques et les conditions dans lesquelles ont été effectués les tests, nous trouvons les résultats suivants pour chaque test pris isolément.

1° Hémagglutination

sur 100 observations où l'examen a été pratiqué nous avons :

- 54 cas positifs soit 54% de positivité
- 45 cas négatifs

2° T.T.L.

sur les 119 observations nous avons :

- 78 cas positifs soit 65% de positivité
- 41 cas négatifs

3° Anaphylaxie passive in vitro

sur 53 observations où l'examen a été pratiqué nous avons :

- 24 cas positifs, soit 45% de positivité
- 22 cas négatifs
- 7 cas ininterprétables

B) RESULTATS OBTENUS EN GROUPANT LES TESTS

Si l'on groupe les tests entre eux, nous trouvons :

1° T.T.L. + Hémagglutination

Parmi les 99 malades ayant subi ces deux tests, nous avons :

- 46 cas qui ont les deux tests positifs
- 25 cas qui ont les deux tests négatifs

Ce qui fait une concordance dans 71 cas, soit 72% ;
et une non concordance des tests dans 28 cas.

2° T.T.L. + Anaphylaxie

46 malades ont subi ces deux tests :

- 18 ont ces deux tests positifs
- 11 les ont négatifs

Soit une concordance dans 29 cas, c'est-à-dire 63%,
et une discordance des tests dans 17 cas.

3° T.T.L. + Hémagglutination + Anaphylaxie

43 malades ont subi les trois tests :

- 10 sont tous les trois positifs
- 6 sont tous les trois négatifs

Soit une concordance dans 16 cas, c'est-à-dire 37%,
et une discordance dans 27 cas.

4° Hémagglutination + Anaphylaxie

28 malades ayant subi les deux tests, nous obtenons :

- 10 cas où tous les deux sont positifs
- 6 cas où tous les deux sont négatifs

Soit une concordance dans 16 cas c'est-à-dire 57%,
et une non concordance dans 12 cas.

C) RESULTATS PAR ACCIDENTS CLINIQUES

Il nous a paru intéressant de regrouper nos résultats selon les accidents cliniques qu'avaient présenté nos enfants. Ces résultats ont été regroupés sur des tableaux.

1° Chocs anaphylactiques (tableau 1)

Nous en avons 8 observations avec les résultats suivants :

TTL + = 6 observations (soit 75% de positivité
TTL - = 2 observations (

I CHOCS ANAPHYLACTIQUES

M	AGE	NATURE PENI : VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
T	4	Péni IM	/	/	+	+	/
N	1	Péni IM	15 mn.	6 mois	/	-	/
L	1	Totapen IM	qqs mn.	20 j.	+	+	/
U	4	Péni IM	qqs mn.	+ d'lan	-	+	/
R	6	Pénisulfa ORL	qqs mn.	+ d'lan	-	+	+
M	10	Oracilline	/	2 mois	+	-	-
C	8	Péni IM	/	+ d'lan	+	+	-
R	5	Péni IM	1 mn.	+ d'lan	-	+	ininter

. Héma + = 4 observations (soit 57% de positivité
Héma - = 3 observations (

. Ana + = 1 observation (soit 25% de positivité
Ana - = 2 observations(

2° Eruptions et urticaires précoces des 2 premiers jours (tableau 2)

Nous avons 22 observations avec :

. TTL + = 15 observations (soit 68% de positivité
TTL - = 7 observations (

. Héma + = 11 observations (soit 57% de positivité
Héma - = 8 observations (

. Ana + = 4 observations (soit 50% de positivité
Ana - = 4 observations (

3° Eruptions et urticaires "du 9ème jour" (tableau 3)

Nous avons 39 observations avec :

. TTL + = 27 observations (soit 69% de positivité
TTL - = 12 observations (

. Héma + = 18 observations (soit 50% de positivité
Héma - = 17 observations (

. Ana + = 7 observations (soit 50% de positivité
Ana - = 8 observations (

4° Eruptions diverses non classées (tableau 4)

Nous avons 26 observations

. TTL + : 16 observations (soit 60% de positivité
TTL - : 10 observations (

. Héma + : 8 observations (soit 44% de positivité
Héma - : 10 observations (

. Ana + : 5 observations (soit 50% de positivité
Ana - : 4 observations (

II ERUPTIONS ET URTICAIRE PRECOCE DES 2 PREMIERS JOURS

OM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
IM	15	Péni IV	2j.	2 mois	+	+	/
HA	8	Collyre Tri AB	12h.	1 mois	+	-	/
AT	4	Péni IM	1j.	1j.	+	+	/
IM	12	Extencilline	2j.	- de 15j.	+	+	/
UE	2	Oracilline	2j.	- de 15j.	-	+	/
LI	5	Péni IM	qqs h.	+ d'1 an	+	+	-
OP	5	Péni IM	qqs mn.	+ d'1 an	-	+	/
AI	3	Oracilline	2j.	- de 15j.	/	+	/
OR	3	Péni IM	12h.	+ d'1 an	-	+	/
OI	/	Oracilline	qqs h.	/	+	+	/
HA	3	Péni IM	1 j.	- de 15j	-	+	/
NT	4	Extencilline Pénisulfa	2j.	2 mois	-	-	/
OU	9	Oracilline	1j.	+ d'1 an	-	+	-
HE	11	Extencilline	1j.	+ d'1 an	-	-	-
ID	4	Biclinocilline	qqs h.	10 mois	+	+	+
AN	11	Péni IM	2j.	+ d'1 an	+	+	+
AR	9	Oracilline	qqs h.	1 mois	+	-	+
AP	7	Oracilline	2j.	21j.	/	-	/
EM	12	Versapen PO	1j.	45j.	-	-	-
UC	2	Totapen PO	2j.	2 mois	/	-	/
OS	1	Totapen IM	2j.	6 mois	+	+	/
IC	10	Oracilline	1j.	+ d'1 an	+	+	+

III ERUPTIONS DIVERSES ET URTICAIRE DU "9ème JOUR"

NOM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINISTRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
DHA	5	Totapen IV,IM,PO	18j.	- de 15j.	+	+	/
LEN	6	Totapen IM	13j.	+ d'1 an	-	-	/
ECC	4 1/2	Pénisulfa	6j.	+ d'1 an	-	+	/
TEG	1 1/2	Totapen IM	10j.	/	-	+	/
DAR	6	Péni IM Oracilline Totapen IM	10j.	/	+	+	/
BLA	1 1/2	Totapen PO	9j.	- de 15j.	/	+	/
BER	3 1/2	Totapen IV	15j.	/	+	+	/
DER	9	Totapen PO	8j.	15j.	+	+	/
MAA	3	Totapen IV	8j.	/	+	+	/
PON	4 1/2	Totapen PO	9j.	+ de 15j.	-	-	/
DEB	2 1/2	Totapen PO	8j.	/	-	-	/
LHO	1	Péni, Totapen Kéflin	13j.	- de 15j.	-	-	/
JAM	4	Totapen IV	14j.	45j.	-	-	/
RIC	2 1/2	Totapen PO	9j.	- de 15j.	-	-	/
CLE	12	Oracilline	10j.	/	-	+	+
PER	5	Totapen IV Céporine IV	13j.	- de 15j.	-	+	/
AIT	6	Totapen IM	7j.	- de 15j.	/	-	/
PER	7	Totapen IM	8j.	- de 15j.	-	-	-
DUP	10m.	Totapen IV	8j.	- de 15j.	+	+	-
DER	2	Totapen IV,IM	15j.	15j.	+	+	-
DAR	3	Totapen IV,IM	6j.	15j.	+	+	+
GIL	10m.	Totapen PO	9j.	- de 15j.	-	+	+
JEA	2	Péni IM Totapen PO	15j.	4 mois	+	+	+
TOM	6	Totapen PO	12j.	1 an	+	+	/
BAB	5	Bellocilline Extencilline	9j.	2 mois	-	+	-
RUF	12	Totapen IV,IM	17j.	30j.	+	+	-
BRU	4	Céporine IV	25j.	30j.	+	+	inin.
MUT	11	Bristopen PO	9j.	1 an	+	+	-
POR	10	Bristopen	20j.	2 mois	/	-	-

III ERUPTIONS DIVERSES ET URTICAIRE DU"9ème JOUR" (suite)

OM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
KI	13m.	Totapen PO Péni IM	12j.	- de 15j.	+	+	+
LV	2	Péni IM Pénisulfa ORL	8j.	1 mois	-	+	-
IC	10	Totapen PO	18j.	1 mois	-	-	/
RO	4	Péni IM	8j.	1 an	-	+	+
ER	10	Bristopen	6j.	3 mois	+	+	/
OR	14	Totapen PO	8j.	4 mois	-	-	inin
/	/	Totapen IV	5j.	- de 15j.	/	+	+
AR	6 1/2	Kéflin IM	20j.	- de 15j.	+	+	/
ER	7	Péni IM	5j.	+ d'1 an	+	+	/
IL	1 1/2	Panstrilline IM	5j.	- de 15j.	+	-	/

IV ERUPTIONS DIVERSES DE DATE INCONNUE OU SE SITUANT ENTRE LE 2ème ET LE 5ème JOUR

NOM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
BRA	2	Péni IM	3j.	- de 15j.	+	+	/
CAI	1	Péni IM	/	/	/	-	/
LAU	6	Péni IM Pénisulfa ORL	/	6 mois	-	-	/
BAC	5	Totapen IV	3j.	4 mois	-	-	/
LAB	13m.	Péni IM	/	4 mois	+	+	/
CAS	2	Péni	/	1 an	-	+	/
VIS	5 1/2	Pénisulfa ORL Totapen PO	4j.	7 mois	+	+	/
GUI	/	Totapen	/	/	+	+	/
JAV	5	Oracilline	4j.	2 mois	-	+	/
BAI	13	Extencilline	/	5 ans	+	+	/
GAS	7	Totapen	/	15j.	-	-	-
COL	/	Céporine IM	4j.	6 mois	-	-	/
PRO	/	Oracilline	/	/	+	-	+
GIL	6	Péni	/	2 mois	/	-	-
DIA	3	Totapen PO	/	/	-	+	inin.
MAR	6	Péni IM	4j.	- de 15j.	+	+	+
REN	1	Totapen	/	/	+	+	+
COU	1	Pénisulfa ORL	3j.	1 mois	/	-	/
BEC	4	Péni IM	3j.	1 an	/	+	+
BRO	3 1/2	Suppo Péni	3j.	2 mois	-	-	/
TRO	/	Pénisulfa ORL Suppo Péni	/	/	/	+	/
TAC	2	Péni	/	1 mois	/	+	+
LAR	8 m.	Péni IM	3j.	8 mois	/	+	-
KUR	5	Oracilline	/	4 mois	-	+	-
HOU	4 1/2	Péni	/	1 an	/	+	/
BLA	11	Péni	3j.	1 an	-	-	/

5° Oedèmes de Quincke (tableau 5)

Nous avons 23 observations

- TTL + : 15 observations (soit 65% de positivité
  TTL - : 8 observations (
- Héma + : 9 observations (soit 42% de positivité
  Héma - : 12 observations (
- Ana + : 4 observations (soit 50% de positivité
  Ana - : 5 observations (

6° Asthme et équivalents (tableau 6)

Nous avons 5 observations

- TTL + : 3 observations
  TTL - : 2 observations
- Héma + : 3 observations
  Héma - : 2 observations
- Ana + : 2 observations
  Ana - : 1 observation

7° Signes hématologiques (tableau 7)

Nous avons 6 observations

- TTL + : 2 observations
  TTL - : 4 observations
- Héma + : 2 observations
  Héma - : 2 observations
- Ana + : 2 observations
  Ana - : 2 observations

V OEDEMES DE QUINCKE

OM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
HA	8	Collyre Tri AB	12h.	1 mois	+	-	/
AK	3	Pénisulfa ORL	/	/	-	-	/
OL	7	Extencilline	12h.	1 mois	+	+	/
OF	10	Extencilline Oracilline	2j.	- de 15j.	+	+	/
EC	9	Oracilline	3j.	2 mois	-	-	/
AN	10	Extencilline Bi-Péni	- de 24h.	1 an	+	+	/
HO	1	Péni, Kéflin Ampicilline	13j.	- de 15j.	-	-	/
EN	6	Céporine	1 mois	/	-	-	/
AV	5	Oracilline	/	- de 15j.	-	+	/
HA	3 1/2	Péni IM	3j.	- de 15j.	-	+	/
OU	9	Oracilline	1j.	+ d'1 an	-	+	-
ID	4 1/2	Biclinocilline	qqs h.	10 mois	+	+	+
EA	2	Péni IM Totapen PO	15j.	4 mois	+	+	+
UI	6	Péni	/	2 mois	/	-	-
OR	10	Bristopen IV, PO	20j.	2 mois	-	-	-
AP	6	Kéflin IV, IM	20j.	- de 15j.	+	+	/
LV	2	Pénisulfa ORL Péni IM	8j.	45j.	-	+	-
RO	4	Péni IM	8j.	/	-	+	+
AR	1	Oracilline	4j.	3 mois	/	+	/
AR	12	Totapen	/	/	+	+	/
IC	10	Oracilline	1j.	2 ans	+	+	+
UM	5	Oracilline	/	4 mois	-	+	-
LA	11	Péni	3j.	1an	-	-	/

VI A S T H M E E T E Q U I V A L E N T S

NOM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
MIC	9	Extencilline Bi-Péni IM	/	1 mois	+	+	/
PAT	14	Péni IM	/	4 ans	+	+	+
CHE	14	Péni IM	/	+ d'1 an	-	+	/
MAL	/	Pénextilline	4J.	/	/	-	+
BAT	/	Péni IM	/	4 mois	/	-	-

VII S I G N E S H E M A T O L O G I Q U E S

NOM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
TES	4	Péni IM	/	2 mois	+	+	/
BRO	4	Totapen	11j.	1 mois	+	-	+
JOL	7	Oracilline	/	/	/	+	/
POI	4	Totapen PO	/	1 mois	/	-	+
GAS	7	Totapen	/	15j.	-	-	-
DUS	3	Totapen	/	1 an	-	-	-

VII D I V E R S

NOM	AGE	NATURE PENI VOIE ADMINIS-TRATION	DATE DE SURVENUE ACCIDENTS	DELAI ENTRE ACCIDENTS ET TESTS	HEMA	TTL	ANA
FAU	5 1/2	Péni Strépto	/	2 ans	+	+	inin.
ARG	4 1/2	Totapen IM	/	15j.	-	-	inin.
DIA	13	Péni IM	2j.	6mois	+	+	inin.
DEL	15	Extencilline	/	/	+	+	inin.
KER	13	Totapen PO	25j.	14j.	+	-	/
DIV	6	Oracilline	6j.	2 mois	+	+	+

8° Accidents divers (tableau 8)

Nous avons 6 observations (2 malaises, 2 érythèmes noueux, 1 eczéma, une arthralgie).

. TTL + : 4 observations
  TTL - : 2 observations

. Héma + : 4 observations
  Héma - : 2 observations

. Ana + : 1 observation

Au total, les pourcentages de positivité de chaque test pris isolément ne changent guère selon les accidents cliniques.

IV DISCUSSION

A) CHOIX DES MALADES

Nous n'avons pas voulu faire un tri parmi nos malades et ne conserver que les accidents cliniques les plus évocateurs mais au contraire prendre tous les malades sans préjuger de la vraisemblance ou non de leurs accidents qualifiés "allergie à la Pénicilline". D'ailleurs, nous le verrons, un très petit nombre d'accidents sont discutables au départ, et notre but a été essentiellement de donner une réponse aux cliniciens sans critique préalable du diagnostic.

B) TECHNIQUES UTILISEES

1° L'Hémagglutination

a en principe ses exigences. Il faut, si possible, que l'accident clinique ne remonte pas à plus d'un an et à moins de quinze jours avant le prélèvement sanguin.

Cependant nous avons constaté autant de pourcentage de positivité et de négativité dans la période idéale (moins d'un an et plus de quinze jours) que dans la période défavorable. D'autre part, pour certains auteurs, l'existence d'anticorps hémagglutinants n'impliquerait pas fatalement l'allergie à la Pénicilline et un test négatif ne peut permettre d'éliminer à lui seul une allergie à la Pénicilline.

Donc cet examen n'est pas déterminant quand il est négatif.

2° L'Anaphylaxie passive

obéit aux mêmes principes : pas de prélèvement sanguin moins de quinze jours et plus d'un an après l'accident clinique. Par ailleurs, comme dans l'hémagglutination, une réponse positive n'est qu'une réponse de "présence" et non de culpabilité.

Enfin une réponse négative peut simplement signifier que le taux d'anticorps est inférieur au seuil de nos mesures actuelles, ou bien que la gamme antigénique utilisée n'a pas été assez étendue et que les proportions optima antigène-anticorps n'ont pas été obtenues.

3° le TTL

n'est pas exempt de critiques tel que nous le pratiquons pour les raisons suivantes :

- nous travaillons sur une faible quantité de lymphocytes à cause du petit volume de sang prélevé.
- et nous ne pratiquons pas la filtration du plasma sur colonne de verre, technique qui vise à éliminer les polynucléaires.

Il est en effet impossible de faire, comme chez l'adulte, des prélèvements sanguins de l'ordre de 50 à 60 ml de sang chez des nourrissons ou de jeunes enfants.

Si nos cultures ne sont pas des cultures pures de lymphocytes, ceci ne nous gêne guère dans la lecture des lames car les polynucléaires lysés ou intacts et les macrophages sont facilement identifiables.

Nous signalons enfin, que nous avons relativement peu d'échecs avec cette technique :

- sur 206 enfants suspects d'allergie médicamenteuse diverse et qui ont eu des TTL, nous avons 19 échecs des cultures (souillure, lames pauci-cellulaires), soit environ 10%.

C) DISCUSSION DES RESULTATS DE CHAQUE TEST PRIS ISOLEMENT

1° Hémagglutination

54% de positivité est un chiffre qui est peu différent de ceux que l'on retrouve dans la plupart des travaux publiés (17, 26).

2° TTL

65% de positivité globale est un chiffre un peu plus faible que celui des autres auteurs (25), mais nous le verrons après discussion des cas cliniques (surtout lorsque les enfants sont sous corticoïdes), ce pourcentage remonte alors à 75%.

3° Anaphylaxie passive

45% de positivité est un chiffre difficile à comparer car les travaux manquent sur ce sujet.

D) DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS EN GROUPANT LES TESTS

. Si nous groupons 2 tests entre eux, nous voyons que le pourcentage de positivité n'augmente pas sensiblement par rapport au TTL pris isolément, mais au contraire le fait baisser :

- 72% en groupant TTL et Héma
- 63% " " TTL et Ana
- 57% " " Héma et Ana

. Le groupement des trois tests entre eux fait apparaître des discordances plus importantes puisque le pourcentage de positivité n'est que de 37%. Il s'agit là d'un phénomène prévisible.

Nous tâcherons d'expliquer ces faits et d'en tirer des conséquences pratiques.

E) DISCUSSION DES RESULTATS NEGATIFS PAR ACCIDENTS CLINIQUES

1° Chocs anaphylactiques

- sur les 8 observations, nous avons 2 TTL négatifs
- pour un malade, le TTL a été malheureusement pratiqué seul et il est négatif.

L'accident clinique est suffisamment évocateur à lui seul (choc anaphylactique typique 15 minutes après une injection de Pénicilline IM) et il semble ici que le laboratoire ait péché par défaut. C'était d'ailleurs un des premiers malades que nous testions et notre technique n'était pas encore très au point.

2° Urticaires et éruptions précoces : 22 observations

Parmi les 7 observations ayant un TTL - :

- 2 malades étaient sous corticoïdes au moment du TTL, ce qui explique sa négativité.

- 1 malade (urticaire après Pénisulfa ORL) a un TTL négatif à la Pénicilline mais positif aux sulfamides, avec une hémagglutination également négative, ce qui suffit à écarter l'allergie à la Pénicilline.

Le TTL est donc positif ici dans 81% des cas.

3° Eruptions et urticaires du "9ème jour" : 39 observations

Parmi les 12 observations ayant un TTL - :

- 2 malades étaient sous corticoïdes
- 1 malade a eu un rash à l'Ampicilline au cours d'une mononucléose infectieuse (nous reviendrons sur ce point à propos de l'Ampicilline).

Il est donc normal que le TTL soit négatif dans 3 cas.
Le taux de positivité du TTL passe donc de 69 à 75%.

4° Eruptions diverses non classées : 26 observations

Parmi les 10 observations ayant un TTL -

- 1 malade était sous corticoïdes

Donc le TTL est positif dans 65% des cas au lieu de 60%.

5° Signes divers : 6 observations

2 malades avaient un TTL -

- 1 malade était sous corticoïdes, et dans un cas le médicament responsable de l'éruption n'était pas connu (Pénicilline suspectée seulement).

Au total après ces corrections, le pourcentage de positivité de nos TTL passe donc globalement de 65% à 75%.

F) DISCUSSION DES CONCORDANCES ENTRE LES 3 TESTS

- les 10 observations étudiées qui ont les 3 tests positifs nous semblent peu discutables. Les accidents cliniques sont typiques et la concordance des tests avec la clinique est parfaite. Dans ces 10 cas on peut assurer que les malades sont bien allergiques aux béta-lactamines.

- D'autre part, les 6 observations qui ont les trois tests négatifs nous semblent également concorder avec la clinique car les accidents cliniques semblent en effet sans grand rapport avec l'administration de béta-lactamines. Nous trouvons :

  . une éruption avec leucopénie et thrombopénie au cours d'une virose où de l'Ampicilline avait été administré.

  . un purpura au cours d'une rubéole où l'Ampicilline avait été donné.

  . une étude systématique d'une allergie à la Pénicilline chez un enfant qui n'avait jamais présenté d'accident allergique à ce médicament.

  . un eczéma généralisé au décours d'une cystographie faite sous Hétacilline (Versapen) chez un enfant connu pour être eczémateux.

  . une éruption du "9ème jour" chez un enfant ayant une mononucléose et traité par Ampicilline.

On peut affirmer que dans ces 6 observations il n'y a pas d'allergie aux béta-lactamines.

G) DISCUSSION DES DISCORDANCES ENTRE LES TESTS

1° par contre c'est l'étude de la discordance entre les tests qui nous paraît intéressante.

En effet si à première vue cette discordance paraît étonnante, cela semble plus normal quand on sait que chacun de ces tests est très différent et explore une étape très différente de la réponse immunitaire.

2° Nous rappellerons à cet effet brièvement les étapes schématiques de la réponse immunitaire telle qu'on la conçoit actuellement.

a) L'organisme d'un individu normal, immunologiquement compétent, réagit toujours de la même façon lorsqu'il est pour la première fois au contact d'un antigène (Pénicilline par exemple).

. C'est le macrophage qui apparaît en premier pour absorber l'antigène, le digérer, et peut-être coder cette information antigénique.

. Ensuite le macrophage apporte cette information aux leucocytes dont il existe deux sortes :

- les lymphocytes thymo-dépendants
- et les lymphocytes qui ne dépendent pas du thymus (lymphocytes B ou burso-dépendants ou mieux lymphocytes M ou medullo-dépendants).

. Lorsque le macrophage arrive au voisinage des lymphocytes, il se produit une double coopération.
- coopération entre macrophages et lymphocytes
- coopération entre lymphocytes T et M

. On aboutit alors à des lymphocytes doués de mémoire immunitaire, qui reconnaîtront toujours la Pénicilline comme étrangère à l'organisme.

. L'organisme est alors sensibilisé

. Parmi ces deux sortes de lymphocytes les uns, lymphocytes T, ont une compétence particulière dans l'hypersensibilité retardée ; les autres, lymphocytes M, vont former une lignée plasmocytaire qui secrètera les anticorps ou immunoglobulines.

. Au total, après ce premier contact avec la Pénicilline il existe dans cet organisme un clône lymphocytaire qui en conserve la mémoire.

b) Que se passe-t-il lors de la ré-introduction de Pénicilline dans cet organisme ?

. le clône lymphocytaire doué de mémoire est sollicité directement et les lymphocytes se transforment en grandes cellules blastiques : les lymphoblastes. C'est le mécanisme de la transformation lymphoblastique, et c'est à ce stade que se situe le TTL. Le TTL quand il est positif ne fait en somme que mettre en évidence le clône lymphocytaire responsable de la mémoire immunitaire.

. A partir de ce stade, 2 voies différentes de la réponse immunitaire vont se créer :

- ou bien l'hypersensibilité se fait selon le type retardé et ce sont les lymphocytes T qui vont agir en secrétant des facteurs solubles dont le MIF est le mieux connu.

- ou bien l'hypersensibilité se fait selon le type immédiat et ce sont les lymphocytes M qui seront sollicités par coopération et qui vont agir en formant une lignée plasmocytaire qui va secréter les anticorps :

  Ig G et Ig M, et c'est ici que se situe l'hémagglutination à la Pénicilline.

  Ig E, anticorps homocytotropes, qui vont rester circulants ou vont se fixer sur les mastocytes disséminés dans l'organisme. C'est le dernier stade de la réponse immunitaire et de loin le plus dangereux puisque ce sont ces mastocytes qui vont libérer l'histamine directement responsable du choc anaphylactique et des accidents de type immédiat. C'est donc à ce stade que se situe l'anaphylaxie passive "in vitro".

3° On le voit, chacun de nos trois tests correspond à un stade bien différent de la réponse immunitaire, et à partir de ces données nous pensons pouvoir mieux expliquer les discordances de nos trois tests.

a) En effet, lors du prélèvement sanguin :

- pour le TTL, rien ne dit que des lymphocytes du clône responsable de l'allergie à la Pénicilline ont été prélevés.
- L'Hémagglutination peut être faite trop tôt ou trop tard.
- Il en est de même pour l'anaphylaxie.

b) Dans ces conditions nous proposons, à partir de ce raisonnement une étude immunologique graduée de l'allergie à la Pénicilline selon le schéma de la réponse immunitaire.

- dans un premier temps on interroge le clône cellulaire responsable, par le test de transformation lymphoblastique.
  Si celui-ci est positif, le sujet est sensibilisé aux béta-lactamines.

- Si le TTL est négatif on va plus loin et on fait une hémagglutination :

  si celle-ci est positive, le doute est suffisant ;
  si celle-ci est négative, on fait une anaphylaxie qui tranchera en dernier ressort.

  Ce schéma nous paraît d'autant plus séduisant qu'en pratique c'est ainsi que les choses se passent :

- le sang prélevé immédiatement sera utilisé pour un TTL tandis que le sérum pourra être conservé dans un congélateur et utilisé ultérieurement pour l'hémagglutination et l'Anaphylaxie passive in vitro.

  La négativité successive de ces trois tests nous paraît être un argument suffisant pour réfuter le diagnostic.

  Aurait-on encore un doute qu'on peut parfaitement proposer alors des tests cutanés (PPL notamment).

4° Si nous reprenons alors dans cette optique, l'étude de nos accidents cliniques, nous obtenons les chiffres de positivité suivants :

- chocs anaphylactiques 95%
- urticaires et éruptions précoces ... 90%
- éruptions du "9ème jour"..... 80%
- oedèmes de Quincke..... 70%
- asthme et équivalents 80%
- signes hématologiques 66%
- signes divers..... 100%

Ces positivités sont obtenues en prenant successivement :

. Les cas positifs en TTL.
. Si le TTL est négatif les cas positifs en hémagglutination
. Si l'hémagglutination est négative les cas positifs en Anaphylaxie passive

H) PROBLEME DE L'AMPICILLINE

Nous avons déjà vu le problème que posaient les accidents cutanés dûs à l'Ampicilline.

1° - Shapiro, étudiant 3985 adultes précise que

- les éruptions à l'Ampicilline surviennent dans 7,7% des cas au lieu de 2,7% pour la Pénicilline.
- la voie d'introduction ne semble pas jouer de rôle
- la fréquence des éruptions précoces est identique pour l'Ampicilline et les autres Pénicillines, alors que les rashes tardifs de la 2ème et 3ème semaine sont bien plus fréquents avec l'Ampicilline (5,5%) qu'avec les autres Pénicillines.

Certes ceci ressort de façon évidente de nos observations, et nous avons vu également le rôle possible, dans ces accidents, des impuretés antigéniques macromoléculaires liés aux procédés de fabrication.

2° Knudsen (29), à propos de 13 638 observations de malades traités par l'Ampicilline retrouve 2,8% de réactions cutanées et propose de diviser celles-ci en deux grandes catégories :

- l'urticaire, qui est considéré comme une réaction d'hypersensibilité véritable au noyau 6 Amino Pénicillanique.
- les réactions cutanées érythémateuses ou rashes, morbilliformes ou scarlatiniformes, spécifiques de l'Ampicilline, qui ne correspondraient pas à une allergie vraie de type immédiat.

  D'ailleurs cette éruption disparaît souvent spontanément, même si le traitement est continué. Ces rashes surviennent souvent 5 jours après l'arrêt du traitement, d'où le nom de "rashe du 5ème jour".

3° Il est maintenant établi que les malades atteints de mononucléose infectieuse et qui reçoivent en même temps de l'Ampicilline ont pratiquement toujours un rashe cutané (entre 80 et 100% des cas selon les enquêtes). Jusqu'ici aucune explication n'a pu en être donnée (24, 29).

4° Certains auteurs vont plus loin et affirment de façon catégorique que le rash maculo-papuleux banal dû à l'Ampicilline n'est pas une réaction allergique, et le fait est que leur démonstration est assez convaincante :

- Warren Bierman et coll ont étudié 50 malades ayant eu des accidents d'intolérance à l' Ampicilline (8). Ceux-ci ont été étudiés par des tests cutanés, et surtout par l'observation clinique après ré-administration d'Ampicilline

  - 34 n'avaient eu qu'un rash banal ; tous avaient des tests cutanés négatifs et surtout, fait capital, n'ont eu aucune réaction à la nouvelle administration d'Ampicilline

  - 16 malades avaient eu une urticaire ; 6 seulement avaient des tests cutanés positifs et n'ont pas subi, pour cette raison, une nouvelle administration d'Ampicilline
    Mais les 10 autres, qui avaient des tests cutanés négatifs ont parfaitement supporté une nouvelle administration d'Ampicilline.

- Ces auteurs concluent en disant que le rash à l'Ampicilline n'est pas de nature allergique, et que des tests cutanés à la fois immédiats et retardés devraient toujours être effectués chez les malades qui ont eu une urticaire après Ampicilline de façon à établir une allergie aux béta-lactamines.

En réalité l'horaire même de ces réactions d'hypersensibilité permet à priori d'exclure une réaction immédiate de type 1 et met en cause une hypersensibilité de type 3 à immuno-complexes circulants. L'absence ultérieure de mise en évidence in vitro et in vivo de la sensibilisation correspondant sans doute à une extinction du clône immuno-secrétant et à une disparition de la mémoire immunitaire. Le seul problème est alors celui des raisons pour lesquelles ce clône est apparu avec une grande fréquence (maladie causale ?) puis a disparu.

5° Les résultats de nos tests ne concordent cependant pas avec ces notions :

- En effet nous avons 32 observations où l'Ampicilline a été utilisée seule. Ces 32 observations peuvent se répartir en deux groupes :

  . Les accidents divers
  . Les rashes à l'Ampicilline.

a) Dans le premier groupe nous avons :

- 1 choc anaphylactique sévère avec ...Héma +
  TTL +

- 1 oedème de Quincke avec.....Héma +
  TTL +

- 2 urticaires avec.....Héma -, TTL +
  Héma +, TTL +

- 2 érythèmes noueux dont un clinique-
  ment douteux.....Héma -, TTL -
  et l'autre sous corticoïdes.....Héma +, TTL -

- 1 cas présentant tous les symptômes
  de la "maladie sérique" avec.....Héma -, TTL -

- 1 purpura au cours d'une rubéole.....Héma -, TTL -, Ana -

- 1 éosinophilie croissante isolée..... TTL -, Ana +

Dans l'ensemble, il existe une corrélation des tests avec la clinique et l'allergie à l'Ampicilline semble réelle (à part deux cas douteux cliniquement).

b) Dans le deuxième groupe nous avons :

- 23 éruptions diverses, ou rashes à l'Ampicilline avec les résultats suivants :

  . 14 TTL positifs (soit à l'Ampicilline, soit à la Pénicilline, soit aux deux) sur 23, soit 60% de positivité.
  . 11 Héma + sur 20, soit 50% de positivité
  . 4 Ana + sur 8, soit 50% de positivité

C'est-à-dire qu'environ la moitié de nos malades ont des tests positifs et doivent être considérés comme allergiques aux béta-lactamines, malgré la banalité apparente de leur rash à l'Ampicilline.

Ceci peut s'interpréter de diverses façons :

- ou bien les accidents cutanés décrits ne sont pas des rashes mais bel et bien une urticaire, ce qui nous semble à priori peu vraisemblable.
- ou bien les auteurs déjà cités (8) sous-estiment peut-être la fréquence de l'allergie à l'Ampicilline.
- ou bien nos tests sont très sensibles et la prédiction du risque allergique par des tests de laboratoire pèche par excès, ce qui est préférable à l'inverse.

6° Quant à la réaction croisée entre Pénicilline et Ampicilline, nous l'avons recherchée systématiquement par le TTL dans 57 observations et l'avons retrouvée dans 70% des cas.

Ce chiffre peut paraître très important, car les réactions croisées cliniques entre ces deux médicaments sont beaucoup moins fréquentes.

I) ALLERGIE AUX CEPHALOSPORINES

1° Les accidents allergiques aux céphalosporines sont rares et ont été beaucoup étudiés récemment au point de vue immunologique par de nombreux auteurs.

Il semble en effet que l'allergie aux céphalosporines soit 10 fois moins fréquente que l'allergie à la Pénicilline (environ 0,5% dans une population normale).

Nous en avons 8 observations seulement :

- dans 4 cas, elles ont été utilisées seules.
- dans 4 cas, elles ont été associées à d'autres antibiotiques.

Dans les 4 cas où elles ont été utilisées seules nous avons :

- une éruption fébrile avec éosinophilie à 6% au 25ème jour d'un traitement par céphaloridine I.V., avec Héma +, TTL + à Péni et Ampicilline, TTL - à céphaloridine.

- une urticaire au 5ème jour d'un traitement par céphaloridine IM, mais le diagnostic est douteux car il s'agissait d'une rubéole avec encéphalite, sérologie très positive, et de plus une transfusion de sang était en cours : Héma -, TTL -

- un oedème périorbitaire après 1 mois de céphaloridine IV puis IM pour staphylococcie maligne de la face (ce qui rend l'allergie douteuse) : Héma -, TTL -.

- une éruption au 20ème jour d'un traitement par céphalotine IM pour abcès du poumon (mais c'était une rubéole avec sérologie positive) : Héma +, TTL + à Ampi, - à céphalotine

Nous le voyons les accidents observés avec les céphalosporines sont rares, bénins, et ici assez douteux cliniquement.

2° Allergie croisée entre Pénicilline et Céphalosporines.

. Par contre l'allergie aux céphalosporines constitue un risque assez important chez des sujets antérieurement allergiques à la Pénicilline. Les accidents cliniques surviennent ici alors dans 10 à 15% des cas.

. De nombreux travaux ont étudiés cette allergie croisée entre Pénicilline et céphalosporines (4, 20, 53, 54)

- J.P. Girard (15) a étudié 82 malades ayant une allergie clinique à la Pénicilline (celle-ci était prouvée par des tests cutanés positifs et une hémagglutination positive à des titres élevés) en pratiquant chez eux des tests cutanés aux céphalosporines et des hémagglutinations à la céporine.

  1/3 des sujets ont des tests cutanés positifs aux céphalosporines.
  1/4 des sujets seulement ont un titre d'hémagglutination élevé à la céporine.

  Au total, il trouve une allergie croisée dans 25 à 30% des cas.

- Ky, Pinon et Chauvin (31), étudiant des malades uniquement par le TTL trouvent une allergie croisée dans 12% des cas.

- Grillat et coll. (21), en utilisant simultanément tests cutanés, test de Shelley et TTL trouvent un chiffre de 28%.

- Nous avons nous-mêmes étudié par le seul TTL cette possibilité d'allergie croisée chez 43 malades, et avons trouvé un chiffre de 50% ce qui semble un peu excessif.

Quoi qu'il en soit tous les examens de laboratoire pratiqués montrent des pourcentages d'allergie croisée bien supérieurs à ceux que l'on observe en clinique.

Il s'agit probablement ici encore, d'une plus grande sensibilité de ces tests qui doivent détecter des allergies infra cliniques.

- Il semble bien que ce soient des chaînes immunologiquement similaires qui sont responsables de la réaction croisée entre les déterminants de la Pénicilline G et des Céphalosporines.

- Dans le cas pratique où une telle allergie croisée existe ou est à craindre, s'il faut absolument utiliser une céphalosporine, il semble bien que la céphalotine (Kéflin) est préférable à la céphaloridine (Céporine) car les accidents avec le Kéflin semblent moins fréquents. Mais ces médicaments sont utilisés depuis trop peu de temps pour se faire une idée précise à l'heure actuelle de leurs risques allergiques.

J - ESSAI DE CORRELATION ENTRE LES RESULTATS DES 3 TESTS PRATIQUES ET LE RISQUE D'ACCIDENTS ENCOURUS PAR LES MALADES

Il semble en effet intéressant d'essayer de prédire, d'après nos tests, quels sont les risques d'accidents, et même les types d'accidents allergiques que peuvent présenter les enfants avec une béta-lactamine. Ceci paraît malheureusement impossible d'après nos résultats, en effet :

- un T.T.L. positif signifie que chez le malade testé il existe un clône lymphocytaire doué de mémoire. Mais rien ne permet de dire que l'accident ultérieur présenté par ce malade se fera selon le type 1 immédiat, le type III, ou le type IV. D'ailleurs le pourcentage de positivité de nos T.T.L. ne varie pas sensiblement d'un type d'accidents à l'autre.

- un taux d'Hémagglutination élevé ne signifie pas non plus que le malade risque de faire tel ou tel accident. Pour certains même, il signifie, que le malade serait plus protégé qu'un autre et que ces anticorps de type Ig G ou Ig M agiraient en anticorps bloquants.

  De toute façon, le taux de positivité de ce test est sensiblement constant dans notre série, quelque soit le type d'accident présenté par nos malades.

- Enfin l'anaphylaxie passive in vitro montre des pourcentages de positivité remarquablement constants d'un accident à l'autre, dans notre série.
  Pourtant il nous paraît être le meilleur test dans la prédiction des risques encourus par le malade et devant une anaphylaxie passive in vitro positive, il faut certainement redoubler de prudence car le risque de choc anaphylactique ou d'un autre accident de type immédiat serait théoriquement très grand.

C O N C L U S I O N

Nous avons étudié 119 enfants suspects d'avoir eu un accident allergique à la Pénicilline ou à ses dérivés semi-synthétiques (béta-lactamines)

. Les accidents cliniques qu'ils présentaient se répartissent comme suit :

- 8 chocs anaphylactiques
- 22 urticaires et éruptions précoces
- 39 éruptions et urticaires du "9ème jour"
- 26 éruptions diverses non classées
- 23 oedèmes de Quincke
- 5 asthmes et équivalents
- 6 signes hématologiques
- 6 accidents divers

. Les malades ont été étudiés en utilisant simultanément 3 tests immunologiques :

- Hémagglutination à la Pénicilline
- Test de Transformation Lymphoblastique
- Anaphylaxie passive "in vitro" sur poumon de singe.

. Les résultats individuels de nos tests montrent :

- Hémagglutination : 54 cas positifs sur 100, soit 54% de positivité
- T.T.L..... : 78 cas positifs sur 119, soit 65% de positivité
- Anaphylaxie..... : 24 cas positifs sur 53, soit 45% de positivité.

• Les résultats globaux obtenus en groupant les tests montrent :

- TTL + Hémagglutination : concordance dans 72% des cas
- TTL + Anaphylaxie : concordance dans 63% des cas
- Anaphylaxie + TTL + Hémagglutination : concordance dans 37% des cas

• Les résultats de nos TTL obtenus suivant chaque groupe d'accidents cliniques montrent les pourcentages de positivité suivants :

- chocs anaphylactiques..... 75%
- urticaires et éruptions précoces..... 68%
- urticaires et éruptions du "9ème jour"..... 69%
- éruptions diverses non classées..... 60%
- oedèmes de Quincke..... 65%
- asthmes et équivalents..... 60%
- signes hématologiques..... 50%
- accidents divers..... 66%

• Certaines causes d'erreurs (malades sous corticoïdes, malades testés à titre systématique, éruptions à l'Ampicilline au cours d'une mononucléose infectieuse, malades ayant un TTL positif à un autre médicament) modifient les résultats de nos TTL comme suit :

- urticaires et éruptions précoces..... 81%
- urticaires et éruptions du "9ème jour"..... 75%
- éruptions diverses non classées..... 65%
- accidents divers..... 100%

• Les accidents que nous avons observés avec l'Ampicilline sont essentiellement des rashes cutanés "du 9ème jour" et nos tests sont positifs dans 50% des cas.
Nous avons retrouvé par le TTL une allergie croisée avec la Pénicilline dans 70% des cas étudiés.

- Les accidents observés avec les céphalosporines sont rares (8 cas) et bénins, dominés par des manifestations cliniques du type maladie sérique "du 9ème jour". Nous avons retrouvé une allergie croisée avec la Pénicilline dans 50% des cas.

- Enfin nous n'avons pas réussi à trouver une corrélation entre les résultats de nos tests et le risque d'accidents encourus par le malade.

En conclusion,

plutôt que de coupler en même temps 3 tests qui étudient 3 stades différents de la réponse immunitaire, nous proposons un schéma d'étude de l'allergie aux béta-lactamines par une étude graduée, selon l'aspect de la réponse immunitaire :

- d'abord test de transformation lymphoblastique,
- puis hémagglutination à la Pénicilline si le test de transformation lymphoblastique est négatif,
- puis une anaphylaxie passive si l'hémagglutination est négative.

En appliquant ce schéma d'étude à nos 119 malades, nous obtenons une corrélation avec la clinique dans près de 90% des cas dans les accidents de type immédiat.

Quand une allergie aux béta-lactamines est rendue probable par la corrélation entre les accidents présentés et les examens de laboratoire, nous remettons à la famille de l'enfant et au médecin traitant une lettre qui peut tenir lieu de certificat dans laquelle sont détaillés les résultats des examens de laboratoire et qui précise le produit formellement contre-indiqué.

1 - ALLERGIE A LA PENICILLINE

Médecine Mondiale, 1970, 73, 22-24.

2 - ASSEM E.S.K., SCHILD H.O.

Detection of allergy to penicillin and other antigens by in vitro passive sensitization and histamine release from human and monkey lung.

Brit. Med. J. 1968, 3, 5613, 272-276.

3 - BAER R.L., FELLNER M.J., SIBULKIN D.

Selected aspects of Penicillin Allergy.

Br. J. Der. 1970, 83, 37-47.

4 - BATCHELOR F. R., JANET M. DEWDNEY, WESTON R.D., WHEELER A.W.

The immunogenicity of Cephalosporin Derivatives and their cross-raction with Penicillin.

Immunology 1966, 10, 21-33.

5 - BATCHELOR F.R., DEWDNEY J.M., FEINBERG J.G., WESTON R.D.

A penicilloylated protein impurity as a source of allergy to benzyl penicillin and 6 A.P.A.

Lancet 1967, 1175-1177.

6 - BENDIXEN G., SOBORG M.

A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular hypersensitivity in man. Danish m. Bull. 1969, 16, 1.

7 - BIERMAN C.W., VAN ARSDEL P.P.

Penicillin allergy in children. The role of Immunological tests in its diagnosis.

J. Allergy 1967, 43-267.

8 - BIERMAN C.W., PIERSON W.E., ZEITZ S.J., HOFFMAN L.S., VAN ARSDEL P.P.

Reactions associated with Ampicillin Therapy.

J.A.M.A. 1972, 8, 1098-1100.

9 - BRUNET D., PICKER J., PAUPE J., VIALATTE J.

Utilisation en pédiatrie de la Pénicilloyl polylysine pour l'étude de l'allergie à la Pénicilline.

Rev. franc. Allergie, 1967, 1 - 11 - 18.

10 - BURTIN C., SOUBRANE C., CHARLAS J., MADELIN J.C., PAUPE J.
Association de différentes techniques pour la recherche in vitro de l'allergie à la Pénicilline.
VII Congrès international d'Allergologie 12-17 octobre 1970 Florence.

11 - CHARLAS J., BRUNET D., DALAYEUN H., PAUPE G., PAUPE J., VIALATTE J.
Allergie à la Pénicilline chez l'enfant.
Arch. Franc. Pédiat. 1968, 25, 955-956.

12 - CLAYTON E.M., BONG HAK HYUN, PALUMBO V.N., DEAN V.M.
Penicillin induced positive coomb's test in a newborn.
The American Journal of Clinical Pathology 1969, vol 52, n° 3, p. 370-373.

13 - CORLESS M.J., PASS J.W., MAMUNES P., VAN ARSDEL P.P.
The rash associated with Ampicillin Therapy.
Southern Medical Journal 1970, 63, 11, 1341-1344.

14 - COURT J.M.
Contribution à l'étude de la détection des allergies médicamenteuses par le test de transformation lymphoblastique.
Thèse Besançon 1969, n° 55.

15 - CRUCHAUD S., FREI P.C.
Demonstration of specific antibodies on human circulating lymphocytes by a new technique.
Int. Arch. Allergy. 1967, 31, 455.

16 - DE WECK A.L.
The formation of penicillin antigens
Proc. Roy. Soc. Med. 1968, 61, 897-899.

17 - DE WECK A.L.
Penicillin allergy : its detection by on improved hemmaglutination technique.
Nature 1964, 202, 975.

18 - DE WECK A.L., and EISEN H.N.
Some immunochemical properties of penicillenic acid. An antigenic determinant derived from penicillin.
J. exp. Med. 1960, 112, 1227.

19 - GIRARD J.P.
Common Antigenic determinants of penicillin G, Ampicillin, and the Cephalosporins demonstrated in Men.
Int. Arch. Allergy, 1968, 33, 428-438.

20 - GRIECO M.H.
Cross allergenicity of the Penicillins and the Cephalosporins.
Arch. intern. Med. 1967, 119, 141-146.

21 - GRILLAT J.P., VAUTRIN D.A., JANOT C., PUPIL P., HUMBERT J.C.
Allergie aux Céphalosporines : étude effectuée avec les tests cutanés, le test de Shelley et le test de transformation lymphoblastique en référence à l'allergie à la Pénicilline.
Rev. Franç. Allergol. 1970, 10, (3), 197-213.

22 - GRILLAT J.P., VAUTRIN D.A., PUPIL P.
Etude expérimentale de l'allergie à la Pénicilline : pluralité des déterminants antigéniques, mise en évidence par le test de Shelley (à propos de 27 observations).
Annales médicales de Nancy 1972, 11 (1) 91-98.

23 - GERVAIS P., SIDI E., CHARPIN J., REINBERG A., OHRESSER P.H., VITRY G.
La réaction des basophiles, test de Shelley, en allergie.
Rev. Franç. Allergie, 1964, 3, 137-150.

24 - HAZARD J. et PINON Cl.
L'Ampicilline : tolérance et allergie.
XI symposium Bristol Evian.

25 - HALPERN B., KY N.T., AMACHE N., LAGRUE G., HAZARD J.
Diagnostic de l'allergie médicamenteuse in vitro par l'utilisation du test de transformation lymphoblastique
Presse médicale, 1967, 84, 1186-1189.

26 - IDSOE O., GUTHE T., WILLCOX R.R., DE WECK A.L.
Nature and Extent of Penicillin side-reactions with particular reference fatalities from anaphylactic shock.
Bull. Org. mond. Santé, 1968, 38, 159-188.

27 - ISBISTER J.P.
Penicillin allergy, a review of the immunological and clinical aspects.
Med. J. Aust. 1971, 1, 1067-1074.

28 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T.
Identification of gamma E antibodies as a carrier of reaginic activity
J. Immunol. 1967, 99, 1187.

29 - KNUDSEN E.T.
Ampicillin and urticaria
British. Medic. J. 1969, 1, 846-847.

30 - KNUDSEN E.T., DEWDNY J., TRAFFORD J.A.P.
Reduction in incidence of Ampicillin rash by purification of Ampicillin.

31 - KY N.T., PINON C., CHAUVIN M. TH.
Incidence des réactions immunologiques positives à la céphaloridine (Céporine) chez des sujets allergiques à la Pénicilline étudiée à l'aide du test de transformation lymphoblastique (TTL)
Rev. franç. Allergol. 1970, 10 (3), 215-220.

32 - LAUGIER J., MIKOL Cl, PAUPE J., CHARLAS J., BRUNET D., VIALATTE J.
Application d'une technique d'hémagglutination à l'étude de l'allergie à la Pénicilline.
Rev. franç. Allerg. 1967, 7-1-19-21.

33 - LAYTON L.L., YAMANAKA E., GREENE F.C., PERLMAN F.
Atopic reagins to penicillin, pollens and seeds : thermolability titer and persistance in the skin of passively sensitized Macaque Monkeys.
Int. Arch. Allerg. 1963, 23, 87.

34 - LEVINE B.B., OVARY L.
Studies on the mechanism of formation of the penicillin antigen. The N-(D-alpha-benzyl penicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G.
J. Exp. Med. 1961, 114, 875.

35 - LEVINE B.B.
Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen.
I- delayed allergic cross reaction among penicillin G and its degradation products.
J. Exp. Med. 1960, 112-1131.

36 - LICHTENSTEIN L.M., OSLER A.G.
Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena. Histamine release for human leukocytes by ragweed pollen antigen.
J. Exp. Med. 1964, 120, 507.

37 - MADELIN J.C.
Utilisation du test de transformation lymphoblastique dans la détection des allergies médicamenteuses de l'enfant.
Thèse med. Paris 1970.

38 - MIKOL C., CHARLAS J., DALAYEUN H.
Allergie à la Pénicilline : diagnostic clinique et biologique.
Entre. Bichat (Med). 1967, 63-68.

39 - MONTIS (DE) G., RENOUX M.
Méthode d'isolement des mastocytes péritonéaux du rat.
Path. Biol. 1972, 20, nº 9-10-523-529.

40 - MOZZICONACCI P., et NOUAILLE J.
Allergie à la Pénicilline au cours de la prophylaxie continue du rhumatisme.
Rev. franç. Allergie, 1965, 5, 302-305.

41 - PAUPE J., CHARLAS J.
Place des phénomènes immunitaires dans les accidents thérapeutiques.
Rev. Prat. 1972, 22, 14, 2267-2279.

42 - PEDERSEN, BJERGAARD J.
The clinical diagnosis of penicillin allergy
Acta allergologica, june 1970, 25, 89-130.

43 - PEDERSEN, BJERGAARD J.
The serological diagnosis of penicillin allergy.
Acta Allergologica, june 1970, 25, 131-158.

44 - PERELMUTER L., LIAKOPOULOU A.
Detection of IgE mediated immediate hypersensitivity reactions in the sera of ragweed sensitive individuals using rat mast cells.
Int. Arc. Allerg. 1971, 40, 481.

45 - PINON C.
L'allergie médicamenteuse et son diagnostic par le test de transformation lymphoblastique.
Thèse Med. Paris, 1968, nº 515.

46 - PORTOCES A., TESERINA G.
Immunofluorescence technique to detect antipenicillin antibody.
Experientia 1967, 23, 77.

47 - REID R.T.
Reaginic activity associated with immunoglobulin other than IgE.
J. Immunolog. 1970, 104, 935.

48 - ROSH M.S., SHINEFIELD H.R.
Penicillin antibodies in children
Pediatrics 1968, vol. 42, n° 2, 342-348.

49 - RYTEL M.W., KLION F.M., ARLANDER T.R., MILLER L.F.
Detection of penicillin hypersensitivity with penicilloyl-polylysine.
J.A.M.A. 1963, 186-894

50 - SHAPIRO S., SISKIND V., SLONE D., LEWIS G.P., JICK M.
Drug rash with Ampicillin and other penicillin
Lancet 1969, 2, n° 7628, 969-972.

51 - SHELLEY W.B.
Indirect basophil degranulation test for allergy to Penicillin and other drugs.
J.A.M.A. 1963, 184, 171.

52 - SOUBRANE Cl., DONAT N., BURTIN LABORDE Cl.
Mise en évidence des anticorps circulant dans l'hypersensibilité immédiate par anaphylaxie passive "in vitro" sur iléon de singe.
Rev. franç. Allerg. 1970, 10, 125.

53 - SPATH P., GARRATTY G., PETZ L.
Studies on the immune response to penicillin and cephalotin in humans.
J. Immun. 1971, 107, 854-869.

54 - STEWART G.T.
Allergenic factors in penicillins and cephalosporins.
Amer. Heart. J. 1968, 75, (3), 429-431.

55 - STEWART G.T.
Hypersensitivity and toxicity of the beta lactam antibiotics
Posigraduate Med. J. 1967, 43, 51-36.

56 - STEWART, MAC GOVERN
Penicillin allergy clinical and immunologic aspects .
Thomas Book, 1970, Sprinfield U.S.A.

57 - VAUTRIN D.A., JANOT C., PUPIL P.
Diagnostic biologique des allergies médicamenteuses par le test de Shelley et le test de transformation lymphoblastique (à propos de 232 tests).
Rev. franç. Allergol. 1971, 11, (4), 329-346.

58 - VIALATTE J., CHARLAS J.
Exploration de l'allergie pénicillinique.
Journées parisiennes de Pédiatrie 1969, 18 et 19 X
p. 435-443. Flammarion Ed. Paris.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

P[illegible] .MALLET

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET